

**Diagnose Malignes Melanom
und Stressbelastung:**

Neuroendokrine Marker und subjektive Belastung
bei Patienten mit und ohne psychoonkologischem
Betreuungsbedarf

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Foth, Svenja
aus Detmold

Gießen (2018)

Aus Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie,
unter der Leitung von Prof. Dr. Johannes Kruse,
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Eva Peters
2. Gutachter: Prof Dr. Christoph Mulert

Tag der Disputation: 07.03.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeine Einführung	1
1.2	Das Maligne Melanom – eine bösartige Krebserkrankung.....	3
1.2.1	Definition und Klassifikation des Malignen Melanoms	3
1.2.2	Unterschiede in der Prognose nach Tumorstadium.....	5
1.2.3	Ätiologie und Risikofaktoren.....	6
1.2.4	Epidemiologie – Häufigkeit des Malignen Melanoms in Deutschland	7
1.2.5	Therapie des Malignen Melanoms	9
1.3	Einfluss von Stress und Lebensstil auf Gesundheit und Krankheit	11
1.3.1	Stressreaktion und entzündliche Hauterkrankungen	11
1.4	Psychische Belastungen bei Melanompatienten.....	12
1.4.1	Stressbelastung	12
1.4.2	Angst und Depression.....	12
1.4.3	Lebensqualität.....	13
1.5	Stress und die Veränderungen im endokrinen Milieu des Körpers.....	15
1.5.1	Definition und historischer Überblick des Stressbegriffs	15
1.5.2	Endokrine Veränderungen durch Stress: Vermittlung über vier Stressachsen	17
1.6	Einfluss von Stressmediatoren auf Melanomzellen	21
1.6.1	Rezeptoren für Stressmediatoren auf Melanomzellen	21
1.6.2	Einfluss von Stress auf Tumorwachstum am Mausmodell.....	22
1.7	Bedeutung einer therapeutischen Intervention zur Stressreduktion	24
1.7.1	Fawzy: Positiver Effekt einer therapeutischen Intervention.....	24
1.7.2	Boesen: Kein Einfluss der therapeutischen Intervention auf das Überleben.....	26
1.7.3	Kritischer Vergleich der Studien von Fawzy und Boesen.....	27
1.8	Identifizierung von Melanompatienten mit hoher Stressbelastung	28
1.8.1	Screening auf Stressbelastung.....	28
1.9	Ziel der Arbeit.....	30
2	Hypothesen	31
2.1	Messung der Stressmediatoren im Morgenserum	31
2.1.1	Cortisol.....	31

2.1.2	BDNF	32
2.1.3	SLURP1	32
2.2	Erhebung der subjektiven Belastung	32
2.2.1	Stressbelastung	32
2.2.2	Angst und Depression	33
2.2.3	Lebensqualität.....	33
3	Material und Methoden.....	34
3.1	Auswahl der Studienpatienten mit Melanom.....	34
3.1.1	Einschluss durch Screening	34
3.1.2	Durchführung des Screenings.....	34
3.1.3	Ausschlusskriterien	35
3.1.4	Einteilung in zwei Gruppen.....	37
3.2	Auswahl der Patienten mit depressiver Erkrankung.....	37
3.3	Bestimmung der Parameter im Serum	38
3.3.1	Durchführung der Blutentnahmen	38
3.3.2	Materialliste.....	39
3.3.3	Bestimmung von Cortisol im Serum	41
3.3.4	Bestimmung von BDNF im Serum.....	43
3.3.5	Bestimmung von SLURP1 im Serum.....	46
3.4	Erhebung der subjektiven Belastung	48
3.4.1	Ausfüllen der Fragebögen	48
3.4.2	Perceived Stress Questionnaire - Fragebogen zum Stresserleben	49
3.4.3	Impact of Event Scale – Fragebogen zu belastenden Lebensereignissen.....	51
3.4.4	HADS - Angst- und Depressionsskala.....	53
3.4.5	State and Trait Anxiety Inventory - Angstinventar.....	54
3.4.6	EORTC QLQ-C30 – Fragebogen zur Lebensqualität	55
3.4.7	Short Form 12 – Fragebogen zur Lebensqualität	57
3.4.8	ACSA Thermometer – Visuelle Skala zur Lebensqualität	59
3.5	Statistische Auswertung	60
4	Ergebnisse	61
4.1	Beschreibung der Stichprobe	61
4.2	Ergebnisse der Parameter im Serum	63
4.2.1	Cortisol im Serum.....	63
4.2.2	BDNF im Serum.....	65
4.2.3	SLURP1 im Serum.....	67
4.3	Ergebnisse der Selbstbeurteilungsinstrumente.....	70

4.3.1	Perceived Stress Questionnaire PSQ.....	70
4.3.2	Impact of event Scale IES	81
4.3.3	Hospital Anxiety and Depression Score	83
4.3.4	State-Trait-Anxiety Inventory STAI-X.....	88
4.3.5	EORTC-QLQ-C30 Fragebogen zur Lebensqualität	93
4.3.6	Short Form-12 Fragebogen zur Lebensqualität	97
4.3.7	ACSA Thermometer: Anamnestic Comparative Self Assessment	102
5	Diskussion.....	103
5.1	Diskussion der Ergebnisse der Serumparameter	103
5.1.1	Vergleich zwischen Melanompatienten mit und ohne Betreuungsbedarf	103
5.1.2	Vergleich der Melanompatienten mit depressiven Patienten und mit gesunden Kontrollen	104
5.2	Diskussion der Ergebnisse der Fragebögen.....	105
	Zusammenfassung	108
	Abstract.....	109
	Abkürzungsverzeichnis.....	110
	Literatur	112
	Anlagen.....	125
	Anlage 1: Datentabellen.....	125
	Anlage 2: Screeningset.....	133
	Anlage 3: Fragebögen zur psychosozialen Belastung.....	139
	Erklärung zur Dissertation	I
	Danksagung	II

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Das Maligne Melanom, ein Metastasen bildender Tumor der Haut, wird umgangssprachlich auch als „schwarzer Hautkrebs“ bezeichnet. In dieser Bezeichnung spiegelt sich wider, dass es sich um eine bösartige Krebserkrankung mit potentiell lebensbedrohlichen Folgen handelt und dass diese Diagnose oft als Bedrohung wahrgenommen wird.

Der überwiegende Teil der Diagnosen eines Malignen Melanoms wird in Deutschland jedoch in einem frühen Stadium gestellt, in dem die Prognose sehr günstig ist. Neben der Belastung durch häufige Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte werden die Patienten dennoch durch die Diagnose eines bösartigen Tumors mit den Themen Tod und Sterblichkeit konfrontiert.

Aus der Literatur lässt sich ableiten, dass ein relevanter Anteil von Patienten mit der Diagnose Malignes Melanom unter Stress, Ängstlichkeit und depressiver Verstimmung leidet. Stress hat Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme und Stoffwechselvorgänge sowie auf die Aktivität des Immunsystems. Die Haut als ein Organ an der Grenze zwischen Mensch und Umwelt ist eng in diese Prozesse eingebunden. Zellen des Malignen Melanoms tragen auf ihrer Oberfläche Rezeptoren für Stressmediatoren und Transmitter des Immunsystems und reagieren damit auf Veränderungen im endokrinen (inneren) Milieu des Körpers, so dass eine Fehlsteuerung des Immunsystems unter chronischem Stress potentiell ungünstige Folgen für den Krankheitsverlauf haben könnte.

In dieser Arbeit wird die Stressbelastung bei Patienten mit Malignem Melanom untersucht. Dazu haben die Patienten einerseits Fragebögen zur subjektiven Stressbelastung beantwortet, andererseits wurden ihnen Blutproben entnommen, um Stressmediatoren im Serum zu bestimmen. Um das Ausmaß der Belastung einschätzen zu können, haben wir Melanompatienten, bei denen psychoonkologischer Betreuungsbedarf nachgewiesen wurde, mit Patienten ohne Betreuungsbedarf sowie mit Patienten verglichen, die sich aufgrund einer depressiven Erkrankung in stationärer Behandlung befanden. Auch Daten von gesunden Probanden wurden, soweit vorhanden, berücksichtigt.

Einleitung

Im Folgenden wird zunächst die Erkrankung des Malignen Melanoms mit Häufigkeit, Prognose und Therapieoptionen beschrieben und ein Überblick über die Literatur zu Belastungen von Melanompatienten gegeben. Im Anschluss wird der Begriff Stress definiert und die Veränderungen im endokrinen Milieu des Körpers sowie die möglichen Auswirkungen auf Melanomzellen und das Tumorwachstum erklärt.

Schließlich wird dargestellt, welche Erkenntnisse zu stressreduzierenden Interventionen bei Melanompatienten vorliegen und welche Schlüsse daraus gezogen werden können.

1.2 Das Maligne Melanom – eine bösartige Krebserkrankung

1.2.1 Definition und Klassifikation des Malignen Melanoms

Das Maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor der Haut, der aus den Melanin bildenden Zellen der Haut, Melanozyten und deren Vorläuferzellen Melanoblasten, in der Epidermis entsteht. Wächst der Tumor in die Tiefe und durchbricht die Basalmembran der Haut, können über Blut- und Lymphgefäße Tumorzellen in den Körperkreislauf gelangen und Metastasen bilden. Das Maligne Melanom zeigt eine hohe Tendenz zur Metastasierung und ist dadurch unter den Hauttumoren derjenige mit der höchsten Mortalitätsrate. Von allen Todesfällen durch Hautkrebs sind 90% auf das Maligne Melanom zurückzuführen [1].

Ein Malignes Melanom kann sowohl auf gesunder Haut als auch aus einem vorhandenen Nävus entstehen. Abbildung 1 zeigt ein Beispiel für ein Malignes Melanom.



Abbildung 1: Beispiel für ein Malignes Melanom

Melanom am Hals einer 60jährigen Patienten (links) und in Vergrößerung (rechts) [2,3]

Die Einteilung eines Malignen Melanoms erfolgt nach der für alle soliden Tumorarten verwendeten TNM-Klassifikation. Dabei wird die Histologie des Primärtumors (T, Tumor), der Befall der regionären Lymphknoten (N, Nodus) und das Ausmaß der Fernmetastasierung (M, Metastasen) beschrieben. Das entscheidende Kriterium für die Einordnung des Primärtumors (T) ist die Eindringtiefe in die Haut nach Breslow. Zusätzlich wird das Vorliegen einer Ulzeration sowie eine Mitoserate größer oder kleiner 1/mm² berücksichtigt, da diese Eigenschaften die Prognose entscheidend beeinflussen [4]. Unter Berücksichtigung aller drei TNM-Kriterien ergibt sich ein Stadium nach AJCC (The American Joint Committee on Cancer), woraus sich sowohl die Prognose als auch eine Behandlungsempfehlung ergibt. Einen Überblick über die TNM-Stadien und das Stadium nach AJCC gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Malignen Melanoms nach AJCC und zugeordnete TNM-Klassifikation (nach [4,5])

Stadium AJCC	T	Primärtumor	N	Lymphknotenmetastasen	M	Fernmetastasen
0	Tis	Carcinoma in situ	N0	keine	M0	keine
IA	T1a	<1,0mm	N0	keine	M0	keine
IB	T1b	<1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate $\geq 1/\text{mm}^2$	N0	keine	M0	keine
	T2a	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	N0	keine	M0	keine
IIA	T2b	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	N0	keine	M0	keine
	T3a	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	N0	keine	M0	keine
IIB	T3b	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	N0	keine	M0	keine
	T4a	> 4,0 mm, keine Ulzeration	N0	keine	M0	keine
IIC	T4b	> 4,0 mm mit Ulzeration	N0	keine	M0	keine
IIIA	T1a- T4a	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	N1a	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in 1 LK	M0	keine
	T1a- T4a	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	N2a	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in 2-3 LK	M0	keine
IIIB	T1b- T4b	Jede Tumordicke mit Ulzeration	N1a	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in 1 LK	M0	keine
	T1b- T4b	Jede Tumordicke mit Ulzeration	N2a	Mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in 2-3 LK	M0	keine
	T1a- T4a	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	N1b	Makroskopische Metastasen (klinisch nachweisbar) in 1 LK	M0	keine
	T1a- T4a	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	N2b	Makroskopische Metastasen (klinisch nachweisbar) in 2-3 LK	M0	keine
	T1a- T4a	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	N2c	≤ 3 Satelliten o. In-transit- Metastasen ohne regionäre LK- Metastasen	M0	keine
IIIC	T1b- T4b	Jede Tumordicke mit Ulzeration	N2c	≤ 3 Satelliten o. In-transit- Metastasen ohne regionäre LK- Metastasen	M0	keine
	jedes T	Jede Tumordicke \pm Ulzeration	N3	≥ 4 makroskopische nodale Metastasen oder verbackene LK oder Satelliten u/o In-transit- Metastasen mit regionären LK- Metastasen	M0	keine
IV	jedes T	Jede Tumordicke \pm Ulzeration	jedes N	jede Art von LK-Metastasen	M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären LK
	jedes T	Jede Tumordicke \pm Ulzeration	jedes N	jede Art von LK-Metastasen	M1b	Lungenmetastasen
	jedes T	Jede Tumordicke \pm Ulzeration	jedes N	jede Art von LK-Metastasen	M1c	Fernmetastasen anderer Lokalisation oder erhöhte LDH

AJCC: American Joint Committee of Cancer; T: Primärtumor, N: Lymphknotenstatus (von lat. nodus), M: Metastasen, LK: Lymphknoten, LDH: Laktatdehydrogenase

1.2.2 Unterschiede in der Prognose nach Tumorstadium

Im Jahr 2012 wurden in Deutschland 2875 Todesfälle registriert, die auf ein Malignes Melanom zurückzuführen sind. Die Überlebensrate ist vor allem vom Tumorstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose abhängig. Da mehr als zwei Drittel der in Deutschland diagnostizierten Melanome im Stadium T1 entdeckt werden, geht das Maligne Melanom insgesamt mit einer guten Prognose für die meisten betroffenen Patienten einher. Betrachtet man alle Melanomerkrankungen gemeinsam, beträgt die relative Überlebensrate in Deutschland nach 5 Jahren 91% bei Männern und 94% bei Frauen und auch nach 10 Jahren noch 90% und 92% [6].

Bei einem Primärtumor ohne lokale oder systemische Metastasierung (AJCC-Stadium I und II) ist die Prognose von der Eindringtiefe nach Breslow, vom Vorliegen einer Ulzeration und der Mitoserate abhängig. Dabei geht eine Eindringtiefe von >1mm mit einer schlechteren Prognose einher, da ab dieser Tiefe die Tumorzellen in Kontakt mit in der Haut liegenden Blut- und Lymphgefäßen treten können und dadurch die Gefahr einer Metastasierung steigt. Für einen Tumor mit einem Breslow-Index von weniger als 1mm wird beispielsweise eine 10-Jahres-Überlebensrate von 92% beschrieben, für einen Tumor von 1-2 mm sinkt die Überlebensrate auf 80% [5].

Dagegen weisen Maligne Melanome, die zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Fernmetastasen gebildet haben, eine wesentlich schlechtere Prognose auf. Bei Patienten im Stadium IV mit Fernmetastasen in der Haut oder der Lunge (M1a und M1b) liegt die 2-Jahres-Überlebensraten bei 40% [5] und die 5-Jahres-Überlebensraten nur noch zwischen 10 und 20% [7].

Abbildung 2 zeigt die Überlebensraten in Abhängigkeit vom AJCC-Stadium im Vergleich.

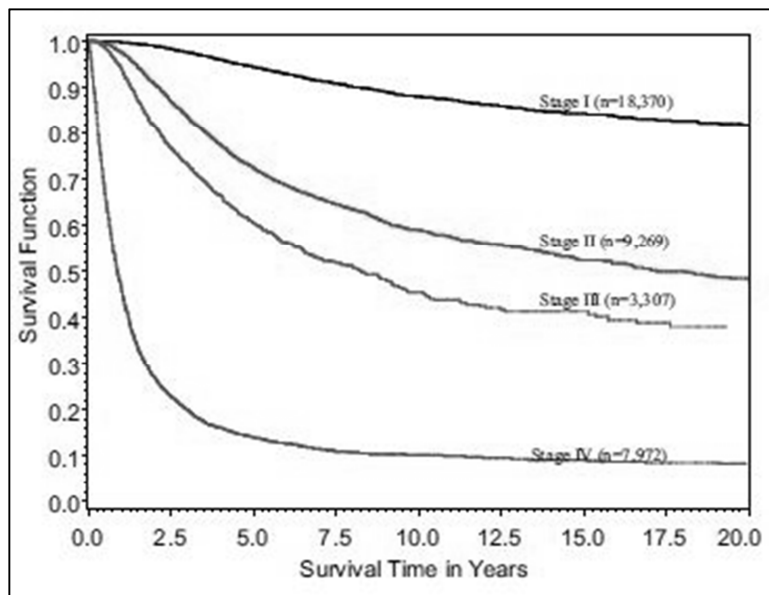


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zu Überlebensraten von Melanompatienten im Stadium I-IV nach AJCC über 20 Jahre [7]

1.2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Maligne Tumoren entstehen durch Entartung von körpereigenen Zellen durch Versagen von Reparaturmechanismen und unkontrolliertes Zellwachstum.

Beim Malignen Melanom sind vor allem Zellschäden durch UV-Strahlung ein entscheidender Faktor für die Entartung. Dementsprechend ist ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines malignen Melanoms eine intermittierend hohe UV-Exposition, z.B. durch Arbeit im Freien, häufige Sonnenbrände in der Kindheit oder ein Wohnort nahe dem Äquator. Menschen mit hellem Hauttyp sind ebenfalls besonders häufig betroffen. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für Menschen mit >100 melanozytären Nävi oder fünf dysplastischen Nävi, beim Auftreten von Melanomen in der Verwandtschaft und wenn bereits in der Vergangenheit ein Melanom aufgetreten ist. Hier liegen vermutlich bei den betroffenen Personen genetische Veränderungen vor, die zu gestörten Reparaturmechanismen der Zellen führen [8–13].

Darüber hinaus wird diskutiert, inwieweit auch Lebensgewohnheiten, sogenannte Lebensstilfaktoren, zur Entstehung von Krebs beitragen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) geht davon aus, dass die Zunahme von soliden Tumoren, die vor allem in der westlichen Welt zu verzeichnen ist, zu einem wesentlichen Anteil auf einem ungünstigen Lebensstil beruht. Zu diesen Faktoren werden Rauchen, Alkohol, Ernährung, Übergewicht, Umwelteinflüsse, Stress und Bewegungsmangel gezählt. Ob sie auch Einfluss auf das Wachstum von Malignen Melanomen ausüben, ist noch Gegenstand der Forschung [14–16].

1.2.4 Epidemiologie – Häufigkeit des Malignen Melanoms in Deutschland

Die Zahl der neudiagnostizierten Malignen Melanome betrug im Jahr 2012 in Deutschland 10.420 bei Frauen und 10.400 bei Männern, das entspricht einer Inzidenz von 25,3 bei Frauen und 26,5 bei Männern pro 100.000 Einwohner im Jahr. Das Maligne Melanom gehört damit sowohl bei Männern als auch bei Frauen in Deutschland zu den fünf häufigsten Tumorarten. Mit 4-5% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen in Deutschland ist ein nennenswerter Teil der Bevölkerung von dieser Erkrankung betroffen [6].

Bereits seit den 1980er Jahren wird in Deutschland ein starker Anstieg der Inzidenz beobachtet, der höher ausfällt als bei allen anderen Krebsarten. Eine höhere Lebenserwartung kann zu diesem Anstieg beigetragen haben, die meisten Melanome werden aber bei Patienten im Alter zwischen 50 und 60 Jahren diagnostiziert [17]. Weitere Erklärungen sind eine stärkere Sonnenexposition durch veränderte Lebensgewohnheiten wie häufigere Urlaubsreisen oder vermehrte Aufenthalte im Freien. Auch die oben genannten Lebensstilfaktoren werden als Einflussfaktor diskutiert.

Seit dem Jahr 2008 bieten die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland für Personen über 35 Jahre alle zwei Jahre ein kostenloses Hautkrebsscreening durch qualifizierte Fachärzte an. Dadurch ist nochmals ein deutlicher Anstieg der Fallzahlen zu verzeichnen, der vor allem frühe Stadien des Melanoms betrifft. Aktuell liegt in etwa zwei Drittel der Erkrankungsfälle bei Diagnosestellung ein niedriges Tumorstadium (T1) vor [17].

Die Mortalität stieg nicht in gleichem Maße wie die Neuerkrankungen, was zum Teil auf bessere Therapiemaßnahmen zurückzuführen ist. Ein Rückgang der fortgeschrittenen Tumore und eine geringere Sterblichkeit, wie es nach Einführung des Screenings zu erwarten wäre, konnte aber bisher noch nicht nachgewiesen werden [17]. Abbildung 3 zeigt die Häufigkeit der Neuerkrankungen und Sterbefälle von 1999 bis 2012.

Eine Ursache für die unverändert hohe Mortalität liegt vermutlich daran, dass vor allem langsam und in die Breite wachsende Melanome, sogenannte superfiziell-spreitende Melanome, durch das Screening aufgedeckt werden [17]. Da diese Tumore ein sehr langsames Tiefenwachstum aufweisen, wären sie auch bei späterer Entdeckung durch die Patienten selbst noch mit guter Prognose zu entfernen gewesen. Besonders hoch ist die Letalität jedoch bei knotigen Melanomen, die eine sehr hohe Wachstumsgeschwindigkeit aufweisen. Diese können zwischen zwei Kontrollintervallen schnell in die Tiefe wachsen und dann bei der Entdeckung bereits eine schlechte Prognose aufweisen.

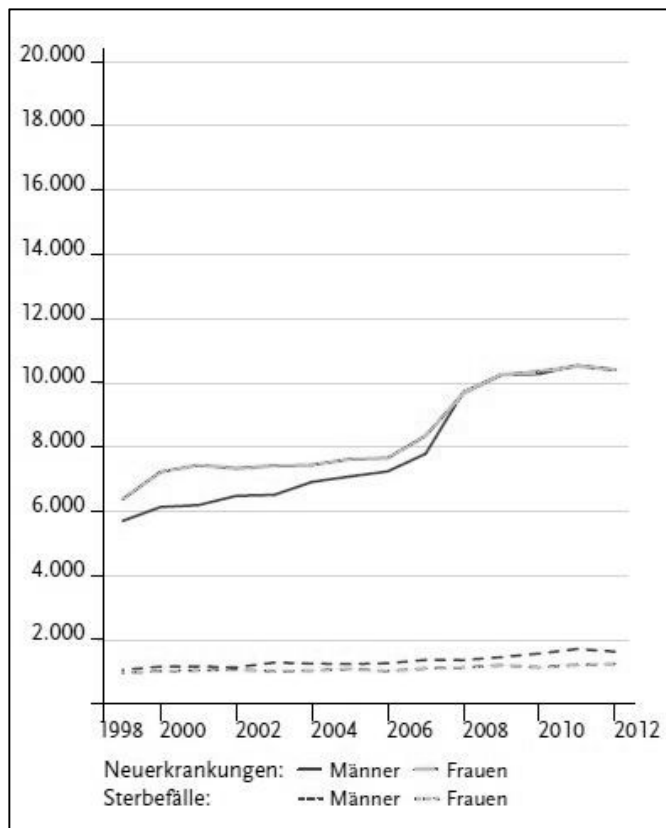


Abbildung 3: Absolute Erkrankungszahlen und Sterbefälle am Malignen Melanom bei Männern und Frauen in Deutschland von 1999 bis 2012 [6]

Hinzu kommt, dass vor allem junge Menschen das Hautkrebsscreening in Anspruch nehmen, die schnell wachsenden Tumore treten aber häufiger bei älteren Menschen auf. Auf diese Weise werden durch das Screening zu einem großen Teil harmlose Tumore aufgedeckt und es wird vielen Menschen eine Krebsdiagnose gestellt, die zu keinem Zeitpunkt eine wirkliche Gefahr für die Gesundheit darstellt [18].

Aus den oben genannten Punkten ergibt sich eine große Personengruppe im mittleren Lebensalter, bei denen ein Malignes Melanom mit niedriger Malignität und guter Prognose diagnostiziert wurde. Bis zur endgültigen Diagnose erleben diese Patienten trotzdem eine Phase mit häufigen Arztbesuchen, diagnostischen Maßnahmen und Unsicherheit. Darüber hinaus sind sie – möglicherweise erstmals in ihrem Leben – mit ihrer eigenen Sterblichkeit konfrontiert.

Dieser Patientengruppe sollte daher besondere Aufmerksamkeit zuteilwerden.

1.2.5 Therapie des Malignen Melanoms

Die Behandlung des Malignen Melanoms richtet sich ebenso wie die Prognose nach den AJCC-Stadien. Zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms existiert in Deutschland eine S3-Leitlinie, welche Behandlungsempfehlungen entsprechend den Tumorstadien enthält [4].

Die wichtigste Therapie ist die komplette Entfernung des Primärtumors ohne Residuen. Die beste Prognose besteht, wenn der Tumor vollständig im gesunden Gewebe reseziert werden kann, keine Lymphknoten befallen sind und keine Metastasierung vorliegt. In diesem Fall erfolgen lediglich regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen.

Ab dem Stadium IIB (Eindringtiefe >2mm nach Breslow) wird in Absprache mit dem Patienten und nach Abwägung der möglichen Nebenwirkungen eine Therapie mit dem Medikament Interferon empfohlen. Falls eine Lymphknotenmetastasierung ohne Fernmetastasen vorliegt (Stadium IIIA und höher), wird eine Entfernung der befallenden Lymphknoten empfohlen. Zusätzlich sollte bei Vorliegen von bestimmten Kriterien (Drei befallenen Lymphknoten, Kapseldurchbruch und Lymphknotenmetastase > 3 cm) eine Bestrahlung angeschlossen werden.

Auch im Stadium IV wird eine Resektion von Primärtumor und Metastasen empfohlen, eine vollständige Entfernung bietet hier die besten Überlebenschancen. Falls keine vollständige Resektion von Primärtumor oder Metastasen gelingt, nimmt vor allem die palliative Begleitung der Patienten einen wichtigen Stellenwert ein, da die mittlere Überlebenszeit oft nur bei wenigen Monaten liegt.

Eine Chemotherapie oder Bestrahlung hat beim Malignen Melanom keinen wesentlichen Effekt auf das Überleben und dient überwiegend dazu, das lokale Wachstum von Metastasen zu begrenzen. Einige positive Resultate zeigen hingegen Medikamente, die über eine Aktivierung der körpereigenen Immunabwehr Einfluss auf das Tumorwachstum ausüben.

1.2.5.1 Immuntherapie mit Interferon alpha

Interferone sind Botenstoffe, die hauptsächlich von Leukozyten gebildet werden, virusinfizierte Zellen und Tumorzellen erkennen und deren Proteinsynthese hemmen. Tumorzellen werden markiert und können so vom körpereigenen Immunsystem erkannt und eliminiert werden. Darüber hinaus aktivieren Interferone natürliche Killerzellen [19].

Einleitung

Seit den 1990er Jahren sind die hemmenden Effekte auf das Tumorwachstum bekannt. Ein positiver Effekt zur Verhinderung von Rezidiven des Malignen Melanoms konnte mehrfach gezeigt werden [20,21].

1.2.5.2 Antikörper als Immunmodulatoren

Seit einigen Jahren werden in der Krebstherapie zunehmend erfolgreich monoklonale Antikörper eingesetzt. Die Antikörper greifen gezielt bestimmte Zellstrukturen an und können so beispielsweise spezifisch Tumorzellen erkennen. Auch in der Therapie des Malignen Melanoms wurden durch den Einsatz dieser Substanzen Erfolge erzielt.

Durch Expression von Proteinen auf der Zelloberfläche können Tumorzellen die Aktivität von Immunzellen blockieren und sich so der Kontrolle des Immunsystems entziehen. Antikörper die diese Inaktivierung aufheben – sogenannte Checkpoint-Inhibitoren – werden in der Therapie des Malignen Melanoms eingesetzt. Ein Beispiel für einen solchen monoklonalen Antikörper ist die Substanz Ipilimumab, die bereits erfolgreich bei Patienten mit metastasierten Melanomen eingesetzt wird und zu einem längeren Überleben führt [22,23].

Hier zeigt sich, wie auch beim Interferon, dass der Einfluss des körpereigenen Immunsystems auf das Tumorwachstum durch spezifische Medikamente moduliert werden kann. Diese Therapieoptionen sind aber den Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium vorbehalten, da in frühen Stadien der Vorteil durch die Medikamente bei ohnehin guter Prognose gering ist und gegen mögliche Nebenwirkungen abgewogen werden muss. Bei der Behandlung mit Interferon tritt beispielsweise häufig Fieber oder Erbrechen auf, aus diesem Grund beenden einige Patienten die Therapie vorzeitig.

Es stellt sich daher die Frage, ob in frühen Stadien des Melanoms durch Änderung des Lebensstils, zum Beispiel über Reduktion von chronischem Stress, ebenfalls das Immunsystem in relevantem Maße positiv beeinflusst werden kann, um einen hemmenden Effekt auf das Wachstum der Tumorzellen zu erzielen.

Auf die Zusammenhänge zwischen Stressbelastung, Aktivität des Immunsystems und Tumorzellwachstum wird im Folgenden eingegangen.

1.3 Einfluss von Stress und Lebensstil auf Gesundheit und Krankheit

Wie oben bereits beschrieben, gelten UV-Strahlen und genetische Prädisposition als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Malignen Melanomen [6]. Aber auch sogenannte Lebensstilfaktoren wie Bewegungsmangel oder Übergewicht könnten für die Zunahme von Melanomen mitverantwortlich sein [24–26].

Die Frage, ob ein stressreicher Lebensstil ebenfalls die Entstehung von Tumoren begünstigt, ist noch nicht eindeutig zu beantworten. Bisher konnte nicht nachgewiesen werden, dass Personen, die vermehrtem Alltagsstress ausgesetzt sind, unter belastenden Lebensereignissen leiden oder an Depression erkrankt sind, häufiger eine Krebserkrankung entwickeln [27–29]. Eine vorübergehende oder dauerhafte Stressbelastung führt jedoch häufig zu einem ungünstigen Gesundheitsverhalten wie Rauchen oder ungesunder Ernährung, außerdem werden Vorsorgeuntersuchungen und Kontrolltermine seltener in Anspruch genommen [30,31].

1.3.1 Stressreaktion und entzündliche Hauterkrankungen

Viele Hauterkrankungen, wie zum Beispiel Urtikaria, Psoriasis oder die atopische Dermatitis, beruhen auf einer Entzündungsreaktion der Haut. Bei diesen Erkrankungen beschäftigt sich die Forschung bereits lange mit den Zusammenhängen zwischen Stressbelastung, immunologischer Dysbalance und Krankheitsaktivität. Neben subjektiven Berichten der Betroffenen zeigen Studien deutliche Zusammenhänge zwischen Stressbelastung und Verschlechterung des Hautbildes [32–34]. Die Exazerbation unter Stress kann durch eine veränderte Reaktion der Stressachsen (vgl. Abschnitt 1.5.2) und eine erhöhte Entzündungsaktivität in der Haut mit Aktivierung von Mastzellen, vermehrter Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und einem Shift der Immunantwort zugunsten einer TH2-Antwort erklärt werden [35–38].

1.4 Psychische Belastungen bei Melanompatienten

Verschiedene Studien zeigen bei Melanompatienten Beeinträchtigungen des psychischen Befindens. Psychisches Befinden und Belastungen werden dabei in Dimensionen wie Stress, depressive Symptomatik, Angst und Lebensqualität erfasst. Dazu stehen in der Stressforschung verschiedene Fragebögen zur Verfügung, mit denen die subjektive Belastung der Patienten in den verschiedenen Dimensionen abgefragt werden kann. Im Folgenden wird beispielhaft auf einige Instrumente und die Ergebnisse bei Melanompatienten eingegangen.

1.4.1 Stressbelastung

Zur Erfassung der allgemeinen Stressbelastung steht beispielsweise der Perceived Stress Questionnaire (PSQ) zur Verfügung. Aus 30 Fragen zu den Aspekten Sorgen, Anspannung, Freude und Anforderungen können sowohl Werte für die einzelnen Kategorien als auch ein allgemeiner Wert für die Stressbelastung berechnet werden. Bisher ist dieser Fragebogen selten bei Melanompatienten angewendet worden. Russell verwendete eine Kurzform mit zehn Fragen, die bei Melanompatienten leicht erhöhte Werte im Vergleich zur Normalbevölkerung ergab [39].

Mit dem Impact of Event Scale liegt ein weiteres Instrument vor, mit dem insbesondere chronischer Stress erfasst werden kann. Mit diesem Fragebogen aus 15 Fragen wird erhoben, ob ein Patient durch ein traumatisches Ereignis aus der Vergangenheit außergewöhnlich belastet ist. Dieser Fragebogen dient auch zur Diagnose einer posttraumatischen Belastungsstörung. Erhebungen an Melanompatienten ergaben hier erhöhte Werte im Vergleich zu Medizinstudenten und bevölkerungsbasierten Stichproben [40–44]. Mit verschiedenen weiteren Instrumenten geben viele Autoren übereinstimmend eine Häufigkeit von bis zu 30% für das Vorliegen einer Stressbelastung bei Melanompatienten an [45,46].

1.4.2 Angst und Depression

Angst und Depression werden bevorzugt mit der weit verbreiteten Angst- und Depressionsskala HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) gemessen. Dabei sollen die Patienten anhand von 14 Aussagen bewerten, wie stark Symptome von Angst und Depression auf sie zutreffen.

Auffällige Werte für Depression treten bei Melanompatienten nicht wesentlich häufiger auf als in der Normalbevölkerung [43,47,48].

Ängstlichkeit ist jedoch ein häufiges Symptom, welches ähnlich wie bei der allgemeinen Stressbelastung bei etwa einem Drittel der Melanompatienten nachgewiesen wird, selbst wenn nur Patienten in frühen Stadien untersucht werden [49–52].

Mit dem sogenannten Angstinventar (STAI) wird in zwei Subskalen Angst als Zustand und Angst als Eigenschaft gemessen. Dadurch wird sowohl der aktuelle Zustand als auch längerfristige Ängstlichkeit als Wesensmerkmal beurteilt. Al-Shakli berichtet über erhöhte Werte für Ängstlichkeit bei Patienten mit suspekten Hautläsionen während des diagnostischen Prozesses, gemessen mit einer Kurzform des STAI [53]. In einer Arbeit von Trask dagegen sind die Werte, die bei Melanompatienten erhoben wurden, vergleichbar mit Werten in der Normalbevölkerung [46,54].

1.4.3 Lebensqualität

Ein weiterer Aspekt, der in der Beurteilung der Belastung durch eine Erkrankung eine wichtige Rolle spielt, ist die Lebensqualität.

Lebensqualität wird von der Weltgesundheitsorganisation definiert als „die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ [55]. Im medizinischen Kontext werden unter dem Begriff gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht nur direkte Krankheitsfolgen, sondern auch subjektiv empfundene Einschränkungen von sozialen und gesellschaftlichen Aktivitäten [56]. Insbesondere Krebserkrankungen können sowohl durch körperliche Beeinträchtigungen als auch durch die psychische Belastung die Lebensqualität in erheblichem Maße beeinflussen.

Der EORTC QLQ-C30, ein Fragebogen der europäischen Organisation zur Krebsforschung (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) wird besonders häufig zur Erhebung der Lebensqualität bei Krebspatienten eingesetzt und bietet damit gut vergleichbare Daten. Die meisten Untersuchungen zeigen keine wesentlichen Abweichungen zu Werten der Normalbevölkerung [43,49,57]. Einschränkungen der Lebensqualität ergeben sich überwiegend bei Patienten mit Komorbiditäten und im höheren Lebensalter [58].

Ein weiteres Instrument ist der Short-Form Fragebogen, mit dem Lebensqualität in den Kategorien körperliche und seelische Gesundheit erhoben wird. Hier zeigen sich bei Melanompatienten leichte Einschränkungen der Lebensqualität [59].

Einleitung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei Melanompatienten überdurchschnittlich oft Symptome von Stress und Ängstlichkeit, jedoch nur geringe Einschränkungen der Lebensqualität vorliegen. Höhere Belastungen wurden insbesondere zeitnah zur Diagnosestellung nachgewiesen [43,59,60], außerdem sind jüngere Patienten, Frauen und Patienten mit Begleiterkrankungen besonders belastet [45,47,48,60].

Durch die bereits beschriebene Zunahme von Melanomen in frühen Stadien und verbesserte Therapiemöglichkeiten ist das Maligne Melanom für die überwiegende Zahl von Patienten nicht unmittelbar lebensbedrohlich und es entstehen keine wesentlichen körperlichen Einschränkungen. Die Diagnose stellt vielmehr eine chronische Erkrankung dar, welche die betroffenen Patienten über eine lange Lebensphase begleitet.

Unter diesen Aspekten spielt die Unterstützung der Patienten in der Verarbeitung der Diagnose und die psychologische Begleitung im Krankheitsverlauf eine wichtige Rolle. Psychologische Fachkräfte mit Spezialisierung auf Krebserkrankungen (Psychoonkologen) können hier Hilfe anbieten und gehören in vielen Kliniken bereits zum multiprofessionellen Team.

1.5 Stress und die Veränderungen im endokrinen Milieu des Körpers

Stress ist ein häufiges Symptom bei Melanompatienten und kann eine mögliche Rolle im Krankheitsverlauf spielen. Mit den Zusammenhängen zwischen Psyche und Aktivität des Nerven- und Immunsystems und den Auswirkungen auf Gesundheit und Krankheit beschäftigt sich das Fach Psychoneuroimmunologie. Zum Verständnis dieser Zusammenhänge ist es nötig, den Stressbegriff einzuführen, mit dem in der psychoneuroimmunologischen Forschung gearbeitet wird.

1.5.1 Definition und historischer Überblick des Stressbegriffs

Das Wort „Stress“ geht etymologisch auf den lateinischen Ursprung „strictus“ für streng, straff oder eng zurück. Der deutsche Begriff Stress ist aus dem englisch-amerikanischen Sprachgebrauch übernommen worden und steht für Druck oder Anspannung [61]. Im allgemeinen Sprachgebrauch versteht man unter Stress meist eine Situation, die durch Arbeitsbelastung oder Zeitdruck eine Anspannung erzeugt und dadurch hohe Anforderungen an die betroffene Person stellt.

Bereits im Jahr 1915 beschrieb Walter Bradford Cannon die Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch einen akuten Stressreiz wie Schmerz oder Angst. Er formulierte die „Fight-or-Flight“-Theorie, nach der auf eine Bedrohung entweder mit Flucht oder mit Kampf reagiert wird. Der Körper reagiert auf den Reiz mit Ausschüttung von Adrenalin aus den Nebennieren, was zu einem Anstieg von Herzfrequenz, Blutdruck und Blutzuckerspiegel führt [62].

In der Medizin wurde der Begriff „Stress“ ab 1936 von Hans Selye geprägt, der in seinem allgemeinen Adaptationsmodell die Reaktion des Organismus auf einen von außen einwirkenden Reiz beschreibt [63]. Selye beschreibt drei Phasen der Stressreaktion:

1. Alarmreaktion: Durch einen potentiell bedrohlichen Reiz, beispielsweise einen Schmerzreiz, wird der Körper in Alarmbereitschaft versetzt. Die Ausschüttung von Hormonen wie Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol bewirkt einen Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck und erhöht den Blutzuckerspiegel. Durch die kurzfristig zur Verfügung gestellten Energiereserven kann der Organismus schnell auf die veränderte Situation reagieren.

Einleitung

2. Widerstandsstadium: Durch Ausschüttung von Botenstoffen wie Somatotropin werden die zuvor dominierenden Stresshormone wieder abgebaut. Gleichzeitig werden entzündliche Prozesse angeregt, Selye beschreibt hier beispielsweise die Entstehung von Magengeschwüren.
3. Erschöpfungsstadium: Wirkt der Stressor über einen langen Zeitraum, kann der Organismus seinen Widerstand nicht mehr aufrechterhalten. Es kommt zur Erschöpfung der Ressourcen, Krankheiten und psychische Überlastung sind die Folge.

Richard Lazarus erweiterte die Stresstheorie 1966 um die kognitive Ebene, das heißt er bezog auch die Bewertung eines Reizes durch die betroffene Person mit ein. In seinem „Stressmodell nach Lazarus“ beschreibt er die Reaktionen auf einen Stressor, je nachdem, in welcher Situation dieser einwirkt.

Ob ein Reiz als bedrohlich oder harmlos bewertet wird, hängt von den individuellen Erfahrungen und Konstitutionen des betroffenen Organismus ab. Dementsprechend wird der Stressreiz unterschiedlich bewertet und kann unterschiedlich bewältigt werden. Die Reaktion ist damit nicht allein durch den äußeren Reiz bestimmt, sondern auch von den Bewältigungsmöglichkeiten des Organismus abhängig [64].

Diese drei Theorien von Cannon, Selye und Lazarus zeigen bereits viele Dimensionen der Stressreaktion auf. Es kommt zu einer Veränderung des endokrinen Milieus mit Auswirkungen auf körperliche Funktionen wie Herz-Kreislaufsystem, Stoffwechsel und Immunsystem mit parallelen Veränderungen im zentralen Nervensystem. Auch der Zeitraum der Stresseinwirkung findet sich im Adaptationsmodell nach Selye wieder: Die Reaktion auf einen kurzen Reiz kann eine sinnvolle Anpassung des Körpers an eine Bedrohung von außen darstellen, bei einem chronisch einwirkenden Stressor sind die Ressourcen zur Bewältigung erschöpft und der Körper wird anfälliger für Krankheiten [65,66].

1.5.2 Endokrine Veränderungen durch Stress: Vermittlung über vier Stressachsen

Die Veränderungen auf hormoneller und endokrinologischer Ebene, die durch Einwirkung von Stress hervorgerufen werden, lassen sich anhand von vier Systemen beschreiben, die auch als Stressachsen bezeichnet werden. Dazu gehören die Sympathische Achse (SA), die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA), die Neurotrophin-Neuropeptid-Achse (NNA) und die Cholinerge Achse (CA).

1.5.2.1 Sympathische Achse (SA)

Die Aktivierung des Sympathischen Nervensystems, die innerhalb von Sekunden nach einem Reiz erfolgt, wird auch als Sympathische Achse (SA) bezeichnet. Aus den postganglionären Nervenfasern des sympathischen Nervensystems wird der Botenstoff Noradrenalin und aus den Zellen des Nebennierenmarks Noradrenalin und Adrenalin ausgeschüttet [67,68]. Die Aktivierung von alpha- und betaadrenergen Rezeptoren führt zu einem Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck und einer Engstellung der peripheren Blutgefäße, woraus eine Steigerung des Herz-Zeit-Volumens resultiert.

Durch Aktivierung von Glykogenolyse und Lipolyse im Fettgewebe steigt der Blutzuckerspiegel, außerdem werden die Pupillen weit, die Durchblutung des Magen-Darm-Trakts verringert sich und es folgt eine Bronchodilatation.

Wie bereits von W.B. Cannon beschrieben, dienen alle diese Reaktionen dazu, den Körper in Alarmbereitschaft zu versetzen und für eine Reaktion („fight-or-flight“) kurzfristig Energie bereit zu stellen [62].

Da die Transmitter Adrenalin und Noradrenalin sehr kurzfristigen Schwankungen unterliegen, eignen sie sich nur bedingt für Messungen im Rahmen von Studien.

1.5.2.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA)

Über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA, Hypophysis-Pituitary-Adrenal-Axis) wird die Sekretion der Steroidhormone aus der Nebennierenrinde gesteuert. Ein Hauptvertreter dieser Gruppe ist das Glucocorticoid Cortisol. Die Cortisolsekretion wird durch den Hypothalamus reguliert: Das im Nucleus paraventricularis gebildete Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) stimuliert die Umwandlung des Vorläufermoleküls Proopiomelanocortin (POMC) in das aktive adrenocorticotrope Hormon (ACTH) und dessen Freisetzung aus der Adenohypophyse. ACTH stimuliert die Bildung von Cortisol in der Nebenniere.

Einleitung

Unter Ruhebedingungen folgt die Cortisolsekretion einem zirkadianen Rhythmus: In den frühen Morgenstunden steigt der Plasmaspiegel deutlich an und sinkt über den Tag langsam wieder ab [69].

Cortisol ist ein lebenswichtiges Hormon zur Aufrechterhaltung von verschiedenen Stoffwechselfunktionen, es bewirkt über Steigerung der Gluconeogenese in der Leber einen Anstieg des Blutzuckerspiegels, gleichzeitig folgt eine katabole Stoffwechsellage mit Abbau von Proteinen in der Muskulatur, Lipolyse im Fettgewebe und Abbau von Knochensubstanz [66,70].

Auf die Funktion des Immunsystems sind sowohl aktivierende als auch hemmende Effekte beschrieben, je nachdem, über welchen Zeitraum ein Stressor wirkt.

Kurzfristiger Stress führt zu einer vermehrten Sekretion von Cortisol und damit zu einer Stimulation des Immunsystems mit Anstieg der T-Zellzahl in Lymphknoten und erhöhter Antikörperproduktion [71,72].

Unter chronischem Stress wird der zirkadiane Rhythmus aufgehoben, es kommt zu einer dauerhaft gesteigerten Sekretion von Cortisol über den Tag und einem fehlenden Peak am Morgen. Diese Aufhebung des zirkadianen Rhythmus der Cortisolsekretion führt zu einer verminderten TH1-Antwort mit Unterdrückung der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α und Interferon- γ und zu einem Shift der zellulären Immunantwort von TH1- zur TH2-Dominanz [73].

1.5.2.3 Neuropeptid-Neurotrophin-Achse (NNA)

Neben den beiden oben beschriebenen klassischen Stressachsen rückt zunehmend die Aktivität von Neuropeptiden und Neurotrophinen ins Interesse der Forschung, die unter dem Begriff Neuropeptid-Neurotrophin-Achse (NNA) zusammengefasst wird. Als Mediatoren wirken verschiedene Polypeptide, die zunächst im zentralen Nervensystem nachgewiesen wurden, wo sie eine entscheidende Rolle in der neuronalen Plastizität spielen und Einfluss auf Zellwachstum und -differenzierung ausüben.

Ein Vertreter der Neuropeptide ist das Peptid Substanz P, welches beispielsweise in Schmerzfasern die Schmerzweiterleitung ins zentrale Nervensystem vermittelt. Substanz P bewirkt darüber hinaus in der Peripherie eine Vasodilatation, kann über die Degranulation von Mastzellen eine vorhandene Entzündungsreaktion verstärken und fördert die Freisetzung von Neurotrophinen aus peripheren Nervenendigungen [74].

Zur Familie der Neurotrophine zählen die vier Peptide Nerve Growth Factor (NGF), Neurotrophin 3 (NT 3), Neurotrophin 4/5 (NT 4/5) und Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF).

Einleitung

Über die Tyrosinkinasen Trk A-C sowie über den p75-Neurotrophin-Rezeptor (p75^{NTR}), ein Rezeptor aus der Tumor-Nekrose-Faktor-Familie, vermitteln die Neurotrophine Signale zu Zellwachstum- und Differenzierung sowie apoptotische Signale [75]. Neurotrophine sind auch an Entzündungsreaktionen der Haut beteiligt, sie stimulieren die Degranulation von Mastzellen sowie die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen [76,77].

Bei chronischen Hauterkrankungen wie der atopischen Dermatitis wurden erhöhte Werte für NGF und BDNF nachgewiesen [78,79]. Singh konnte nachweisen, dass diese Effekte durch Stress getriggert werden [80]. Auch andere Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen Stress und veränderten Serum-Konzentrationen der Neurotrophine aufzeigen [81].

Im Tierversuch wurden unter chronischem Stress verminderte Konzentrationen von BDNF im Serum und im zentralen Nervensystem gefunden [82,83]. In einem Versuch von Itoh wurden Ratten Stromstöße appliziert, denen sie nicht ausweichen konnten. Nach dem Modell der erlernten Hilflosigkeit wurde auf diese Weise eine Depression simuliert. Bei den Versuchstieren fanden sich niedrigere Werte für BDNF im Hippocampus als bei Tieren, die keine Stromstöße erhielten. Diese Effekte konnten durch antidepressive Medikamente (Rolipram, Imipramin) wieder ausgeglichen werden [84]. Auf der anderen Seite konnte bei Ratten, die sich in einer stressreduzierten Umgebung aufhielten, erhöhte Konzentrationen von BDNF und gleichzeitig ein vermindertes Tumorwachstum nachgewiesen werden [85]. Dabei spielt eine veränderte Expression von T-Zellen eine wichtige Rolle [86].

Auch bei Patientin mit Depression wurden verminderte Serumlevel von BDNF berichtet, die unter antidepressiver Therapie wieder ansteigen [87].

1.5.2.4 Cholinerge Achse (CA)

Die Cholinerge Achse (CA) als vierte Stressachse beschreibt die Wirkungen von Acetylcholin unter Stress und damit eine Verbindung zwischen dem zentralen Nervensystem und der peripheren Immunantwort. Eine Aktivierung des parasympathischen Nervensystems, die hauptsächlich über den Nervus vagus vermittelt wird, ruft unter anderem eine Absenkung der Herzfrequenz oder Anregung der Darmmotilität hervor. Diese Reaktionen erfolgen durch Ausschüttung von Acetylcholin aus peripheren Nervenendigungen, welches muskarine und nikotinerge Rezeptoren am Erfolgsorgan aktiviert.

Einleitung

Neuere Forschungsergebnisse weisen einen hemmenden Einfluss dieser Stressachse auf die Immunantwort nach. Borovikova et al. konnten zeigen, dass durch Stimulation mit Acetylcholin die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-1 β , IL-6, IL-18 und TNF aus Makrophagen vermindert erfolgt [88]. Sie sprechen deshalb von einem „anti-inflammatory pathway“. Eine Hemmung der akuten Entzündungsreaktion am Modell von Ratten konnte durch eine zentrale Stimulation des dorsalen Motornukleus des Nervus vagus hervorgerufen werden [89]. Dieser Effekt wird hauptsächlich über den nikotinergen $\alpha 7$ -Rezeptor vermittelt [90].

Als ein Modulator der Cholinergen Achse gilt das Protein „secreted Ly6/uPAR-related-protein-1“ (SLURP1). Es wirkt als allosterischer Agonist von Acetylcholin am $\alpha 7$ -Rezeptor und zeigt damit eine immunmodulatorische Wirkung [91].

Zuerst beschrieben wurde SLURP1 in Zusammenhang mit Mal de Meleda, einer entzündlichen Hauterkrankung, die durch eine palmoplantare Hyperkeratose gekennzeichnet ist und mit einem erhöhten Auftreten von Melanomen einhergeht [92]. Die autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung beruht auf einer Mutation im SLURP1-Gen, die zu einer verminderten SLURP1-Expression führt [93]. In Familien mit Mal de Meleda konnte nachgewiesen werden, dass der Gendefekt zu einer verminderten T-Zellaktivierung führt [94]. Ein immunsuppressiver Effekt für SLURP konnte auch in Zellkulturen von T-Zellen und Tumorzelllinien nachgewiesen werden, unter Stimulation mit SLURP1 erfolgte eine verminderte Produktion der Zytokine TNF α , IL-1 β und IL-6 [95]. Des Weiteren konnte als Wirkung von SLURP1 in vitro ein apoptotischer Effekt sowohl auf Zellen des kolorektalen Adenokarzinoms als auch auf Keratinozyten nachgewiesen werden [96,97]. Im Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten von Malignen Melanomen wird ein tumorprotektiver Effekt von SLURP1 diskutiert [98].

In einer Studie zur Stressreaktion der Haut mit gesunden Probanden und Patienten mit Neurodermitis konnte eine verminderte Konzentration von SLURP1 in Hautbiopsien als Folge einer akuten Stressexposition nachgewiesen werden [99].

1.6 Einfluss von Stressmediatoren auf Melanomzellen

Evolutionsbiologisch gesehen stellt die Stressreaktion eine Anpassung des Organismus an eine Bedrohung von außen dar; der Körper wappnet sich gegen Schäden durch Verletzungen oder eindringende Infektionserreger. Auch psychische Belastung kann einen Stressor darstellen und eine ähnliche Reaktion der Stressachsen hervorrufen. Die Haut als ein Organ an der Grenzfläche zwischen Körper und Außenwelt ist in besonderem Maße in diese Stressreaktion eingebunden, sie ist Angriffspunkt für die Wirkung von Immunzellen sowie von Transmittern der Stressachsen.

In den obigen Ausführungen wurden schon einige Beispiele für die Verknüpfung der Homöostase der Haut mit dem Immunsystem genannt. Im Folgenden wird dargestellt, auf welche Weise Melanozyten und Zellen des Malignen Melanoms in diese Vorgänge eingebunden sind und welche Erkenntnisse zu Einflüssen von Stressmediatoren auf das Wachstum von Tumorzellen vorliegen.

1.6.1 Rezeptoren für Stressmediatoren auf Melanomzellen

Sowohl gesunde Melanozyten als auch Zellen des Malignen Melanoms sind in die oben beschriebenen endokrinen und immunologischen Vorgänge eingebunden. Auf der einen Seite exprimieren Melanozyten selbst Mediatoren wie zum Beispiel Neurotrophine [100,101], andererseits tragen sie auf ihrer Oberfläche Rezeptoren für Transmitter aller vier oben genannten Stressachsen. Unterschiede in der Expression der Rezeptoren zwischen Melanozyten, Melanomzellen und Metastasen sowie verändertes Zellwachstum in der Zellkultur nach Stimulation mit Stressmediatoren geben Hinweise auf einen Einfluss dieser Systeme auf das Tumorwachstum. Im Folgenden werden hierfür einige Beispiele genannt.

- Yang konnte sowohl in Hautbiopsien als auch in Zellkulturen auf Melanomzellen betaadrenerge Rezeptoren der Sympathischen Achse nachweisen, außerdem stieg in Melanomzelllinien nach Stimulation mit Norepinephrin die Produktion des Wachstumsfaktors VEGF an [102].
- Die Expression des Glukokortikoidrezeptors (GCR) konnte in Hautbiopsien nachgewiesen werden, eine Stimulation von Melanomzellen in der Zellkultur mit dem Glukokortikoid Dexamethason führte zu einer Hemmung der Zellproliferation [103].

- Lammerding konnte nachweisen, dass auf Zellen des Malignen Melanoms sowie auf Zellen von gutartigen Nävi muskarinerge Acetylcholinrezeptoren vorhanden sind, diese waren auf Melanozyten aus gesunder Haut nicht nachweisbar [104].
- Rezeptoren für Neurotrophine konnten sowohl auf Melanozyten aus gesunder Haut als auch auf Zellen aus Melanometastasen nachgewiesen werden [100–102]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Expression von Neurotrophinen und ihren Rezeptoren in Melanometastasen ausgeprägter ist als in Melanomzellen [101,105] und dass vor allem von Melanozyten selbst sezernierte Neurotrophine Einfluss auf Zellwachstum und Zellmigration ausüben [105]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Neurotrophine eine entscheidende Rolle in der Metastasierung von Melanomen spielen.

1.6.2 Einfluss von Stress auf Tumorwachstum am Mausmodell

Einflüsse von Transmittern der vier Stressachsen auf das Tumorwachstum konnten nicht nur in Zellkulturen, sondern auch in Untersuchungen mit Versuchstieren, vor allem mit Mäusen, nachgewiesen werden. Werden Mäusen Melanomzellen injiziert, siedeln sich diese im Gewebe ab und es bilden sich Tumore, ähnlich wie bei einer Metastasierung durch einen Primärtumor. Dadurch kann das Tumorwachstum in vivo beobachtet werden.

Auf diese Weise lässt sich beispielsweise zeigen, dass Mäuse, die nach Injektion der Tumorzellen nicht nur eine Bestrahlung, sondern zusätzlich eine Immuntherapie erhalten, welche T-regulatorische T-Zellen hemmt, länger überleben als Mäuse ohne die Immuntherapie [106]. Auf der anderen Seite zeigen Knockout-Mäuse, bei denen das Immunsystem durch Ausschalten von bestimmten Genen supprimiert wird, ein stärkeres Tumorwachstum und eine höhere Metastasierungsrate [107,108].

Darüber hinaus wurden bereits mehrfach Versuchsreihen durchgeführt, bei denen Mäuse im Labor Stressreizen ausgesetzt wurden, um dabei die endokrine Stressreaktion und ihre Auswirkungen auf das Tumorwachstum zu messen.

Visintainer führte bereits 1982 Versuche an Ratten durch, bei denen nach Injektion von Sarkomzellen durch die Applikation von Elektroschocks eine Stresssituation simuliert wurde. Ratten, die den Schocks nicht ausweichen konnten, zeigten ein deutlich stärkeres Tumorwachstum im Vergleich zu Ratten, die den Schocks ausweichen konnten sowie zu Ratten, die gar keine Stromstöße erhielten [109].

2006 untersuchte SaRocha Mäuse, die nach paarweiser Haltung ein dominantes oder unterwürfiges Verhalten zeigten. Es wurde angenommen, dass Mäuse mit unterwürfigem Verhalten unter chronischem sozialen Stress leiden. Diese Mäuse

Einleitung

wiesen eine höhere Anfälligkeit für Tumorstadium nach Injektion von Melanomzellen sowie eine niedrigere Aktivität von natürlichen Killerzellen auf [110].

Ähnliche Ergebnisse erzielte auch Cao bei Mäusen, die Injektionen mit Melanomzellen erhielten. Diejenigen Versuchstiere, die in einer angenehmen Umgebung mit ausreichend Platz zur Bewegung und sozialen Kontakten gehalten wurden, wiesen ein geringeres Tumorstadium auf und zeigten teilweise sogar eine Resistenz gegenüber den injizierten Melanomzellen. Die Tiere wiesen leicht erhöhte Level von Cortison sowie eine höhere Aktivität von natürlichen Killerzellen und zytotoxischen T-Zellen auf, außerdem zeigten verschiedene neuronale Transmitter wie BDNF und Neuropeptid Y eine vermehrte Genexpression [85].

Diese Untersuchungen am Tiermodell führen zu der Annahme, dass über eine Modulation des Immunsystems mit einer milden Aktivierung der HPA-Achse eine verbesserte Tumorkontrolle erreicht werden kann.

Inwieweit diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen werden können, ist noch Gegenstand der Forschung. Die oben beschriebenen Erkenntnisse legen jedoch nahe, dass auch bei Patienten mit einem Malignen Melanom das Tumorstadium durch die Aktivität der Stressachsen beeinflusst wird. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass sich durch eine positive Beeinflussung der Stressachsen ein endokrines Milieu fördern lässt, welches einen hemmenden Effekt auf das Tumorstadium ausübt. Dadurch könnte neben einem positiven Effekt auf das Wohlbefinden der Patienten auch der Verlauf und die Prognose der Erkrankung günstig beeinflusst werden.

Es erscheint daher sinnvoll, in Untersuchungen zur Stressbelastung bei Melanomapatienten neben der Erhebung der subjektiven Belastungssituation auch Serumparameter zu bestimmen, um ein neuroendokrines Profil zur Beurteilung der Aktivität der Stressachsen zu erstellen.

1.7 Bedeutung einer therapeutischen Intervention zur Stressreduktion

Die obigen Ausführungen zu psychischen Belastungen von Melanompatienten verdeutlichen, dass bei einem relevanten Teil der Patienten Stress und Ängstlichkeit vorliegen. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass auf Melanomzellen Rezeptoren für eine Vielzahl von Stressmediatoren vorhanden sind. Studien mit Versuchstieren deuten darüber hinaus darauf hin, dass die Reduktion von Stress und damit eine günstige Regulation der Stressachsen potentiell positive Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf haben können.

Eine psychoonkologische Intervention, beispielsweise in Form von Psychoedukation und Gesprächstherapie, bietet die Möglichkeit, die Stressbelastung von Krebspatienten zu reduzieren. Trask et al. zeigten in einer kontrollierten Studie mit 48 Melanompatienten, dass eine kognitive Verhaltenstherapie aus vier Interventionen die Ängstlichkeit zwei und sechs Monate nach Diagnosestellung reduziert und zu einer leichten Verbesserung der Lebensqualität führt [111].

Ob sich durch eine solche Intervention nicht nur das subjektive Befinden der Patienten verbessern lässt, sondern auch langfristig über die Regulation des endokrinen Milieus eine bessere Tumorkontrolle erreicht werden kann, ist noch Gegenstand der Forschung. Bisher wurden zu dieser Fragestellung von den Autoren Fawzy und Boesen zwei randomisierte, kontrollierte Studien vorgelegt, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen.

1.7.1 Fawzy: Positiver Effekt einer therapeutischen Intervention

Die Arbeitsgruppe um Fawzy I. Fawzy war die erste, die 1990 eine Studie zum Einfluss einer therapeutischen Frühintervention bei Patienten mit Malignem Melanom vorlegte. In diese US-amerikanische Studie wurden Patienten aufgenommen, bei denen zuvor die Diagnose eines Malignen Melanoms im Stadium I oder II gestellt wurde und eine chirurgische Entfernung des Tumors durchgeführt wurde. Es handelt sich also um eine Gruppe von Patienten mit guter Prognose, die keine Bestrahlung oder Chemotherapie erhalten hatten. Es konnten 66 Patienten eingeschlossen werden, die per Randomisierung auf eine Interventions- und eine Kontrollgruppe aufgeteilt wurden.

Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine strukturierte Gruppentherapie über sechs Wochen, bei der in wöchentlichen Treffen Gesundheitsfragen, Problemlösungstechniken und Stressmanagement thematisiert und psychologische Gespräche geführt wurden. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten keine psychologische Intervention und hatten keinen Kontakt zu den beteiligten Psychologen.

Einleitung

Die Patienten der Interventionsgruppe wiesen im Durchschnitt ein höheres Alter auf als die Kontrollgruppe (45,5 vs. 37,64 Jahre), die übrigen demographischen Parameter unterschieden sich nicht signifikant. Auch bezüglich der Eindringtiefe des Tumors nach Breslow gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (1,25mm vs. 1,26mm, $p=0,984$).

Mithilfe von Fragebögen zum psychischen Befinden (Profile of Mood Scale, POMS) wurde für alle Probanden ein Score für die allgemeine Stimmungslage („total mood disturbance“, TMD) erhoben, außerdem wurde die Krankheitsbewältigung („coping“) mit dem Dealing-with-Illness Fragebogen (DWI) untersucht. Zusätzlich wurden mittels Bluttests verschiedene immunologische Marker (NK-Zellen, CD4/CD8-T-Zellen, Granulozyten) gemessen. Die beiden Gruppen wurden jeweils unmittelbar vor und nach der sechswöchigen Intervention sowie nach sechs Monaten untersucht. Nachbeobachtungen wurden zusätzlich nach sechs und nach zehn Jahren durchgeführt.

Vor der Intervention zeigten beide Patientengruppen hohe Stresslevel, die mit Erhebungen an anderen Krebspatienten oder Patienten mit der Immunschwächekrankheit AIDS korrelierten. In der ersten Auswertung nach sechs Wochen wiesen die Patienten der Interventionsgruppe signifikant höhere Werte für die allgemeine Vitalität („vigour“) auf. Diese Gruppe zeigte außerdem eine Tendenz zu niedrigeren Werten in den Kategorien Ängstlichkeit, Irritation („confusion“), Depression und Müdigkeit („fatigue“), auch die allgemeine Stimmungslage (TMD) war in der Interventionsgruppe besser. Diese Unterschiede nahmen nach sechs Monaten zu und erreichten in fast allen Kategorien Signifikanz.

Auch in der Krankheitsbewältigung zeigten sich positive Effekte: Patienten der Interventionsgruppe wiesen signifikant häufiger Verhaltensweisen auf, die einer aktiven Bewältigung entsprachen („active coping“) [112].

Immunologisch waren nach sechs Wochen erste Veränderungen innerhalb der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erkennbar. Die Patienten zeigten einen Anstieg von NK-T-Zellen und NK-Zellen im Blut, der auch sechs Monate nach der Intervention noch nachweisbar war. Damit konnte die Arbeitsgruppe erstmals nachweisen, dass auch durch eine zeitlich limitierte Intervention langfristig Veränderungen des Immunsystems messbar sind [113].

Bei der ersten Nachbeobachtung nach sechs Jahren war sogar ein Überlebensvorteil für Patienten der Interventionsgruppe vorhanden. In der Kontrollgruppe waren mehr Patienten verstorben und die Zahl der Patienten mit Rezidiven des Malignen Melanoms war höher [114].

Auch nach zehn Jahren blieb die Teilnahme an der Intervention weiterhin mit längerem Überleben assoziiert, jedoch nicht mit einer längeren Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs [115].

1.7.2 Boesen: Kein Einfluss der therapeutischen Intervention auf das Überleben

2005 wurde von Ellen H. Boesen eine Studie mit dänischen Melanompatienten vorgelegt, in der die Ergebnisse von Fawzy überprüft werden sollten. Das Studiendesign war bewusst eng an den Vorgaben von Fawzy orientiert, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erzielen. Zwischen Februar 1999 und Juni 2001 wurden 241 Patienten im Stadium I bis III eines Malignen Melanoms nach der chirurgischen Entfernung eingeschlossen und per Randomisierung auf eine Interventions- und eine Kontrollgruppe aufgeteilt.

In Anlehnung an die Untersuchung durch Fawzy beantworteten alle Patienten jeweils zu Beginn, nach sechs und nach zwölf Monaten Fragebögen zum psychischen Befinden (Profile of Mood Scale, POMS) und zum Copingverhalten (Dealing with Illness-revised, DWI-R), die Patienten der Interventionsgruppe erhielten außerdem über sechs Wochen einmal wöchentlich eine psychologische Gruppentherapie. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Tumorstadium, der Eindringtiefe nach Breslow und dem Alter der Patienten zwischen den beiden Gruppen.

Auch in der Studie von Boesen zeigte sich ein positiver Effekt der psychologischen Intervention mit verbesserter Stimmungslage bei Patienten der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach sechs Monaten war bei Patienten der Interventionsgruppe eine höhere Vitalität („vigour“) und weniger Müdigkeit („fatigue“) messbar. Eine Verbesserung der Stimmungslage konnte insbesondere bei Patienten beobachtet werden, die zu Beginn der Erhebung stärker beeinträchtigt waren [116].

Bei der zweiten Nachbeobachtung nach zwölf Monaten konnte jedoch kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden. Gleiches gilt für die Messung des Coping-Verhaltens: Nach sechs Monaten wies die Interventionsgruppe häufiger Merkmale des aktiven Copings auf als die Kontrollgruppe, nach zwölf Monaten ergab sich jedoch kein messbarer Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen. Auf Ängstlichkeit und depressive Verstimmung der Patienten hatte die Intervention ebenfalls keinen Einfluss. Von allen teilnehmenden Patienten konnten nach fünf Jahren Daten zum Überleben und zur Zeitspanne bis zum ersten Rezidiv erhoben werden. Es ergab sich kein Unterschied in der Zeit bis zum Rezidiv und im Gesamtüberleben zwischen Interventions- und Kontrollgruppe [117].

Immunologische Parameter im Blut wurden bei Boesen nicht bestimmt.

1.7.3 Kritischer Vergleich der Studien von Fawzy und Boesen

Obwohl die von Boesen konzipierte Studie eng an die Arbeit von Fawzy angelehnt war, kommen beide Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen. Bei näherer Betrachtung werden aber trotz des gleichen Studiendesigns einige Unterschiede deutlich.

Ein entscheidender Bias könnte bereits durch die Einschlusskriterien bei Boesen entstanden sein: Ein Drittel der eingeschlossenen Patienten (34%) lehnte vor der Randomisierung aufgrund von Zeitmangel oder mangelndem Interesse an einer Unterstützung die Teilnahme ab. Aus den gleichen Gründen brachen nach der Randomisierung 16 Patienten aus der Interventionsgruppe und zwei aus der Kontrollgruppe die Teilnahme ab.

Da in beiden Studien die gleichen Fragebögen verwendet wurden, lässt sich die Stressbelastung der Patienten beider Studien gut vergleichen. Hier fällt auf, dass bei den US-amerikanischen Patienten von Fawzy zu Beginn eine höhere Stressbelastung vorliegt. Damit lässt sich erklären, dass Fawzy im Gegensatz zu Boesen neben der Verbesserung der Vitalität (vigour) und einer Reduktion von Müdigkeit (fatigue) auch Verbesserungen in den Bereichen Ängstlichkeit und Depression nachweisen konnte. Zudem berichtet Boesen ebenfalls, dass bei Patienten, die zu Beginn stärkere Beeinträchtigungen aufwiesen, der positive Effekt der Intervention größer war.

Auch das Tumorstadium der Studienpatienten könnte eine wichtige Rolle für die unterschiedlichen Ergebnisse spielen. In der Studie von Boesen wurden zwar Patienten bis zum Stadium III nach AJCC eingeschlossen, die Eindringtiefe der Tumore nach Breslow liegt aber beim größten Teil der Patienten im Bereich unter 0,75 mm und war damit deutlich geringer als bei den Patienten von Fawzy. Aufgrund der Anatomie der Haut geht man davon aus, dass erst Tumore mit einer Dicke von 1mm oder mehr so tief in die Haut eindringen, dass sie mit dem Immunsystem des Körpers in Kontakt treten und durch Änderung des endokrinen Milieus beeinflusst werden können. Damit ließe sich erklären, dass in der Studie von Boesen der Effekt der Intervention auf das Überleben und die Rezidivrate geringer ausfiel.

1.8 Identifizierung von Melanompatienten mit hoher Stressbelastung

Die beiden Autoren Boesen und Fawzy konnten in Ihren Arbeiten zeigen, dass insbesondere Patienten mit einer hohen Stressbelastung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von den Interventionen profitiert haben. Es lässt sich gut nachvollziehen, dass bei diesen Patienten das Potential besonders groß ist, durch eine stressreduzierende Intervention einer Fehlsteuerung des Immunsystems entgegen zu wirken und ein inneres Milieu zu fördern, welches geeignet ist, eine verbesserte körpereigene Tumorkontrolle auszuüben.

Es ist also empfehlenswert, in der dermatologischen Betreuung von Tumorpatienten nicht nur Zugang zu psychoonkologischer Unterstützung bereit zu halten, sondern auch gezielt diejenigen Patienten ausfindig zu machen, die in besonderem Maße von Stress belastet sind und möglicherweise eine gestörte Stressregulation und Mediatorbalance aufweisen. Diese Population könnte von psychosozialen Interventionen am stärksten profitieren.

Diese Überlegungen führen zu der Frage, wie Patienten mit hoher Stressbelastung im klinischen Alltag identifiziert werden können und wie die Stressbelastung gemessen werden kann.

1.8.1 Screening auf Stressbelastung

Ein Screening ist ein Testverfahren, das an möglichst allen Patienten einer definierten Gruppe angewendet werden soll. Ein Screening auf psychische Belastung und Stress soll dazu dienen, Patienten zu identifizieren, die eine Belastung aufweisen, aber nicht von sich aus Unterstützung suchen.

Bereits mehrere Autoren haben auf die Wichtigkeit hingewiesen, ein Screening auf psychosozialen Unterstützungsbedarf in der Versorgung von Melanompatienten regelhaft zu etablieren [118,119]. Auch in der deutschen S3-Leitlinie zur Psychoonkologischen Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten wird gefordert, ein Screening auf psychosoziale Belastung frühestmöglich im Krankheitsverlauf bei allen Krebspatienten durchzuführen [120]. Dies gehört allerdings an vielen Kliniken noch nicht zum Standard.

Als Screening eingesetzt wird beispielsweise die Psychoonkologische Basisdokumentation (PO-BaDo), mit der sowohl durch Angaben der Patienten als auch durch Einschätzung der behandelnden Ärzte der psychosoziale Unterstützungsbedarf erhoben wird. In einer Untersuchung durch Loquai lag bei 12% der Patienten mit Malignem Melanom nach einem der beiden Kriterien Unterstützungsbedarf vor [121].

Einleitung

Mit dem Distress Thermometer (DT), einem Instrument, bei dem auf einer Skala von 0 bis 10 die subjektive Stressbelastung angegeben wird, wurden sogar bei 44% der Patienten auffällige Werte festgestellt [52].

An den Hautkliniken des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM) wurde von 2011 bis 2014 bei Patienten, die sich mit einem Malignem Melanom in der Tumorsprechstunde vorstellten, ein Screening auf psychosozialen Unterstützungsbedarf durchgeführt. Es wurde ein Screeningset aus vier Fragebögen mit jeweils maximal zehn Fragen verwendet, das innerhalb von kurzer Zeit von den Patienten ausgefüllt und von den betreuenden Ärzten ausgewertet werden konnte. Die drei Fragebögen zur Selbstbeurteilung „Hornheider Screening Instrument“ (HSI), „Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten“ (FBK-R10) und „Distress Thermometer“ (DT) sowie das Fremdeinschätzungsinstrument „Psychoonkologische Basisdokumentation“ (PO-Bado) zur Beurteilung durch die behandelnden Ärzte sind alle von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfohlen und ihr Einsatz ist gut validiert [120,122]. Lag in einem der vier Fragebögen das Ergebnis über einem vorher definierten Cut-off-Wert, wurde angenommen, dass psychoonkologischer Betreuungsbedarf besteht.

Es konnten mit diesem Screeningset über einen Zeitraum von 2,5 Jahren 70% aller Patienten mit neu diagnostiziertem Malignem Melanom erfasst werden. Das Screening fand eine gute Akzeptanz unter den Patienten und ergab bei knapp zwei Drittel der Patienten psychoonkologischen Betreuungsbedarf [123].

Aus den gescreenten Patienten mit Malignem Melanom konnten 34 Patienten rekrutiert werden, bei denen ein umfangreicher Fragebogenkatalog zu psychosozialen Belastungen erhoben und Blutproben zur Bestimmung von Stressparametern abgenommen wurden. Die auf diese Weise gewonnenen Daten sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

1.9 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, bei Patienten mit einem frühen Stadium des Malignen Melanoms neue Erkenntnisse über die psychosoziale Belastung zu gewinnen.

An den Hautkliniken des Universitätsklinikums Gießen und Marburg wurde ein Screening auf psychoonkologischen Betreuungsbedarf durchgeführt, dessen Auswertung bereits veröffentlicht wurde [123]. Von den gescreenten Melanompatienten konnten 17 Patienten mit positivem Screeningergebnis und 17 Patienten mit negativem Screeningergebnis für weitere Untersuchungen gewonnen werden, damit konnten an 34 Patienten mit einem Malignen Melanom im Stadium I und II innerhalb eines halben Jahres nach Stellung der Diagnose Blutentnahmen durchgeführt und ein umfangreiches Set aus Fragebögen zur Stressbelastung erhoben werden.

Die Auswertung dieser Daten ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Gießen genehmigt und nach den Grundsätzen guter wissenschaftlicher Praxis durchgeführt.

Es soll untersucht werden, ob Patienten mit positivem Screeningergebnis (psychoonkologischer Betreuungsbedarf vorhanden) eine höhere psychosoziale Belastung und eine Dysregulation der Stressmediatorausschüttung im Morgenserum aufweisen, wenn sie mit Patienten mit negativem Screeningergebnis (kein psychoonkologischer Betreuungsbedarf vorhanden) verglichen werden.

Durch Messung von Cortisol, BDNF und SLURP im Morgenserum als Vertreter der drei Stressachsen HPA, NNA und CA und durch Selbstbeurteilungsinstrumente zu Stressbelastung, Ängstlichkeit/Depression und Lebensqualität ergibt sich ein umfangreiches Bild zu Art und Ausprägung der Belastung von Melanompatienten. Dadurch kann evaluiert werden, ob das angewendete Screeningverfahren eine gute Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Betreuungsbedarf treffen kann.

Zusätzlich soll gezeigt werden, wie sich die Melanompatienten von Patienten mit den psychiatrischen Diagnosen „Depressive Episode“ und „Rezidivierende Depressive Störung“ unterscheiden. Dazu wurden Daten von Patienten ausgewertet, bei denen zur Behandlung der Depression eine stationäre Behandlung begonnen wurde. Es ist daher davon auszugehen, dass diese Erkrankungen eine besonders hohe Belastung darstellen und als Beispiel für eine ausgeprägte chronische Stressbelastung gelten können.

2 Hypothesen

Wir vermuten, dass Patienten mit positivem Testergebnis für psychoonkologischen Betreuungsbedarf stärker unter Stress leiden als Patienten ohne Betreuungsbedarf und dass dieser Unterschied sowohl in den Selbstbeurteilungsinstrumenten als auch in den Serumparametern messbar ist.

Bei Patienten mit Betreuungsbedarf gehen wir von einer Dysregulation des endokrinen Milieus aus, die sich in einer veränderten Konzentration der Stressmediatoren Cortisol, BDNF und SLURP1 manifestiert. Außerdem gehen wir davon aus, dass in den Selbstbeurteilungsinstrumenten bei Patienten mit Betreuungsbedarf höhere Werte für Stress, Ängstlichkeit und depressive Verstimmung gemessen werden. Im Vergleich mit Patienten, die unter einer Erkrankung aus dem Formenkreis der Depression leiden, gehen wir davon aus, dass die Patienten mit Depression deutlich stärker unter Stress leiden als die Patienten mit Malignem Melanom.

Im Einzelnen werden die folgenden Hypothesen aufgestellt.

2.1 Messung der Stressmediatoren im Morgenserum

2.1.1 Cortisol

Die Cortisolsekretion unterliegt tageszeitlichen Schwankungen und wird durch akuten und chronischen Stress unterschiedlich beeinflusst. Eine akute Stressreaktion führt kurzfristig zu einer erhöhten Ausschüttung von Cortisol aus den Nebennieren, während bei chronischem Stress der morgendliche Anstieg der Sekretion geringer ausfällt und die kontinuierliche Sekretion über den Tag ansteigt (vgl. 1.5.2.2).

Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurde daher allen Probanden morgens zwischen acht und neun Uhr Blut abgenommen und es wurden jeweils die Durchschnittswerte der Gruppen betrachtet. Bei Patienten, die mit chronischem Stress belastet sind, ist durch den fehlenden morgendlichen Peak eine niedrigere Konzentration von Cortisol im Serum zu erwarten.

Wir gehen deshalb davon aus, dass die Patienten mit einer depressiven Erkrankung niedrigere Cortisolspiegel im Morgenserum aufweisen als die Melanompatienten. Außerdem vermuten wir, dass Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf niedrigere Cortisolspiegel aufweisen als Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf.

2.1.2 BDNF

Insbesondere aus Tierversuchen liegen Daten zu erniedrigten Konzentrationen von BDNF unter Stress vor. Außerdem wird über verminderte Serumlevel von BDNF bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung berichtet (vgl. 1.5.2.3).

Daher gehen wir davon aus, dass Melanompatienten mit Betreuungsbedarf niedrigere BDNF-Werte aufweisen als Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf. Außerdem gehen wir davon aus, dass Patienten mit depressiver Erkrankung niedrigere BDNF-Werte aufweisen als Melanompatienten.

2.1.3 SLURP1

Bei Patienten mit der Hauterkrankung Mal de Meleda wurden verminderte Konzentrationen von SLURP1 gefunden. Diese Patienten leiden aufgrund einer Genmutation, die zur verminderten Expression von SLURP1 führt, häufiger unter Malignen Melanomen. Wir vermuten deshalb, dass auch bei Patienten mit spontan aufgetretenen Melanomen, wie sie in den hier untersuchten Patientengruppen vorliegen, ebenfalls niedrige SLURP-Konzentrationen zu finden sind.

Untersuchungen zeigen, dass unter chronischem Stress verminderte Konzentrationen von SLURP1 vorliegen können (vgl. 1.5.2.4). Wir gehen deshalb davon aus, dass bei Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf niedrigere SLURP1-Werte gemessen werden als bei Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf. Bei depressiven Patienten erwarten wir niedrigere Konzentrationen als bei Melanompatienten.

2.2 Erhebung der subjektiven Belastung

2.2.1 Stressbelastung

Wir gehen davon aus, dass Melanompatienten mit Betreuungsbedarf stärker von Stress belastet sind als Patienten ohne Betreuungsbedarf. Da wir außerdem davon ausgehen, dass die Erkrankung Depression einen erheblichen Stressor im Leben der Patienten darstellt, gehen wir davon aus, dass die Patienten mit depressiver Erkrankung stärker belastet sind als die Melanompatienten.

Daher vermuten wir, dass die depressiven Patienten höhere Werte im Fragebogen Perceived Stress Questionnaire aufweisen als die Melanompatienten. Wir gehen außerdem davon aus, dass Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf höhere Werte aufweisen als Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf.

Mit dem Impact of Event-Scale wird erhoben, ob einschneidende Lebensereignisse im Leben der Patienten eine aktuelle Belastung darstellen. Wir gehen davon aus, dass Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf stärker belastet sind als Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf und daher im IES höhere Werte ausweisen. Wir gehen auch davon aus, dass Patienten mit depressiver Erkrankung stärker unter belastenden Lebensereignissen leiden als Melanompatienten und daher höhere Werte aufweisen als beide Gruppen mit Melanompatienten.

2.2.2 Angst und Depression

Melanompatienten leiden häufig unter Symptomen von Ängstlichkeit und Depression. Wir gehen davon aus, dass Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf höhere Werte in den Fragebögen HADS und STAI aufweisen als Patienten ohne Betreuungsbedarf. Wir gehen außerdem davon aus, dass die Melanompatienten beider Gruppen niedrigere Werte aufweisen als die Patienten mit depressiver Erkrankung.

2.2.3 Lebensqualität

Nach der aktuellen Studienlage sind Patienten mit Malignem Melanom nur wenig bis geringfügig in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Da hier außerdem Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung untersucht werden, gehen wir davon aus, dass in beiden Gruppen der Melanompatienten keine wesentlichen Einschränkungen der Lebensqualität gemessen werden und dass diese Patienten eine höhere Lebensqualität aufweisen als Patienten mit depressiver Erkrankung. Des Weiteren gehen wir davon aus, dass Patienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf nur eine geringfügig schlechtere Lebensqualität aufweisen als Patienten ohne Betreuungsbedarf.

Wir gehen deshalb davon aus, dass Melanompatienten ohne psychoonkologischen Betreuungsbedarf in den Fragebögen EORTC-QLQ-C30, Short Form 12 und ACSA-Thermometer etwas höhere Werte aufweisen als Melanompatienten mit Betreuungsbedarf. Wir gehen aber auch davon aus, dass die Melanompatienten beider Gruppen höhere Werte aufweisen als die depressiven Patienten.

3 Material und Methoden

3.1 Auswahl der Studienpatienten mit Melanom

3.1.1 Einschluss durch Screening

An den Hautkliniken der Universitätskliniken Gießen und Marburg wurde im Zeitraum von November 2011 bis Mai 2014 bei Patienten, die sich zur Exzision, zum Staging oder zu Nachkontrollen eines Malignen Melanoms in der Tumorsprechstunde vorstellten, ein Screening zur psychosozialen Belastungssituation durchgeführt. Zur Teilnahme am Screening eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen ein histologisch gesichertes Malignes Melanom vorlag und die Diagnosestellung nicht länger als sechs Monate zurück lag.

Einige Patienten lehnten die Teilnahme am Screening ab, einige Patienten wurden aus organisatorischen Gründen (z. B. wechselnde Mitarbeiter) nicht angesprochen. Insgesamt stellten sich im oben genannten Zeitraum an beiden Standorten insgesamt 475 Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten. Davon sind 329 Patienten gescreent worden, das entspricht einem Anteil von 69,26 %.

3.1.2 Durchführung des Screenings

Die Patienten wurden bei der Vorstellung in der Hautklinik aufgefordert, ein Screeningset aus vier kurzen Fragebögen auszufüllen.

Das verwendete Screeningset umfasste die drei Selbstbeurteilungsinstrumente „Hornheider Screening Instrument“ (HSI), „Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten“ (FBK-R10) und „Distress Thermometer“ (DT) sowie das Fremdeinschätzungsinstrument „Psychoonkologische Basisdokumentation“ (PO-Bado). Diese vier Verfahren werden auch in der „Leitlinie zur Psychoonkologischen Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ von der Deutschen Krebsgesellschaft zur Einschätzung des psychoonkologischen Betreuungsbedarfs von Krebspatienten empfohlen [120].

Das Hornheider Screening Instrument (HSI) mit sieben Fragen stellt eine Kurzform des Horneider Fragebogens dar, der zur Erhebung des körperlichen und seelischen Befindens von Tumorpatienten entwickelt wurde. Es wird zum Beispiel gefragt „Wie fühlten sie sich körperlich in den letzten 3 Tagen?“ oder „Können Sie innerlich tagsüber zur Ruhe kommen?“. Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 14 Punkten, ab einer Punktzahl von 4 oder mehr gilt der Test als positiv [124].

Im Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten (FBK-R10) sollen zehn Aussagen zu alltäglichen Belastungen wie „Ich fühle mich schlapp und kraftlos“ und „Ich habe Schmerzen“ auf einer Skala von 0 (trifft nicht zu) bis 5 (belastet mich sehr stark) beurteilt werden. Als Cut-off wurde eine Punktzahl von 15 festgelegt [125].

Das Distress Thermometer (DT) zeigt eine Skala von 0 bis 10, auf der die Patienten ankreuzen sollen, wie stark Sie sich innerhalb der letzten Woche belastet gefühlt haben. Als auffällig wird ein Wert von 5 oder mehr gewertet [126].

In der Psychoonkologischen Basisdokumentation (PO-BaDo) geben schließlich die behandelnden Ärzte ihre Einschätzung zu Belastungen und Einschränkungen der Patienten ab. In der hier verwendeten Kurzform sollten die behandelnden Ärzte in sechs Kategorien auf einer Skala von 0 (nicht) bis 4 (sehr) einschätzen, wie stark ein Patient durch Müdigkeit, Anspannung und Einschränkungen im alltäglichen Leben beeinträchtigt ist. Ein Wert von neun oder höher wurde als auffällig definiert [127].

Alle Fragebögen sind für das Screening von Krebspatienten klinisch evaluiert, lassen sich in kurzer Zeit ausfüllen und auswerten und weisen eine hohe Sensitivität und Spezifität auf [52,60,122,124–131].

Für die Unterscheidung zwischen Patienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf und Kontrollpatienten ohne Betreuungsbedarf wurde festgelegt, dass ein Betreuungsbedarf besteht, wenn einer oder mehrere der vier Fragebögen über dem jeweiligen Cut-off-Wert liegt.

Von den 329 gescreenten Patienten wiesen 209 in einem oder mehreren Fragebögen ein Ergebnis über dem Cut-off-Wert auf, es bestand demnach bei 63,53 % der Patienten psychoonkologischer Betreuungsbedarf. Die Auswertung des Screenings wurde in einer separaten Studie veröffentlicht [123].

3.1.3 Ausschlusskriterien

Innerhalb der Melanompatienten wurden nur Patienten im Stadium I und II nach AJCC untersucht, da sich bei weiter fortgeschrittenen Tumorstadien sowohl die Prognose als auch die durchgeführten Therapien erheblich von den frühen Stadien unterscheiden. Durch Einschluss von Patienten mit weiter fortgeschrittenen Tumorerkrankungen wäre keine gute Vergleichbarkeit innerhalb einer Patientengruppe gegeben.

Auch in Bezug auf das Alter der Patienten und die Einnahme von Medikamenten wurden Ausschlusskriterien festgelegt, da durch Änderung der hormonellen Regelkreise ebenfalls die Vergleichbarkeit zwischen den Teilnehmern begrenzt wäre.

Folgende Ausschlusskriterien wurden für die Teilnahme an der Studie festgelegt:

Material und Methoden

- Stadium Malignes Melanom AJCC >II
- Alter bei Durchführung des Screenings über 65 Jahre
- Psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte
- Interferonbehandlung oder Strahlentherapie
- Einnahme von Medikamenten, die auf die hormonellen Regelkreise Einfluss nehmen (Psychopharmaka, Kontrazeptiva, Betablocker etc.)

Von den 329 Patienten, die durch das Screening erfasst wurden, wiesen 29 Patienten ein Melanom im Stadium III oder höher auf, 108 Patienten waren über 65 Jahre alt, 9 Patienten erhielten eine Interferonbehandlung oder Strahlentherapie, 29 Patienten nahmen Medikamente ein und bei 14 Patienten lag eine psychiatrische Erkrankung vor. Von den 140 Patienten, bei denen kein Ausschlusskriterium vorlag, konnten 106 Patienten telefonisch nicht erreicht werden oder lehnten die Teilnahme an der Studie ab. Gründe für die Absagen waren überwiegend eine zu weite Anreise oder zu wenig Zeit.

34 Patienten konnten für die Teilnahme an der Studie gewonnen werden und erschienen nach einer telefonischen Aufklärung über das Forschungsvorhaben zu einem separaten Termin in einer der beiden teilnehmenden Kliniken.

In Abbildung 4 sind die Ausschlusskriterien und die Anzahl der Patienten aufgeführt.

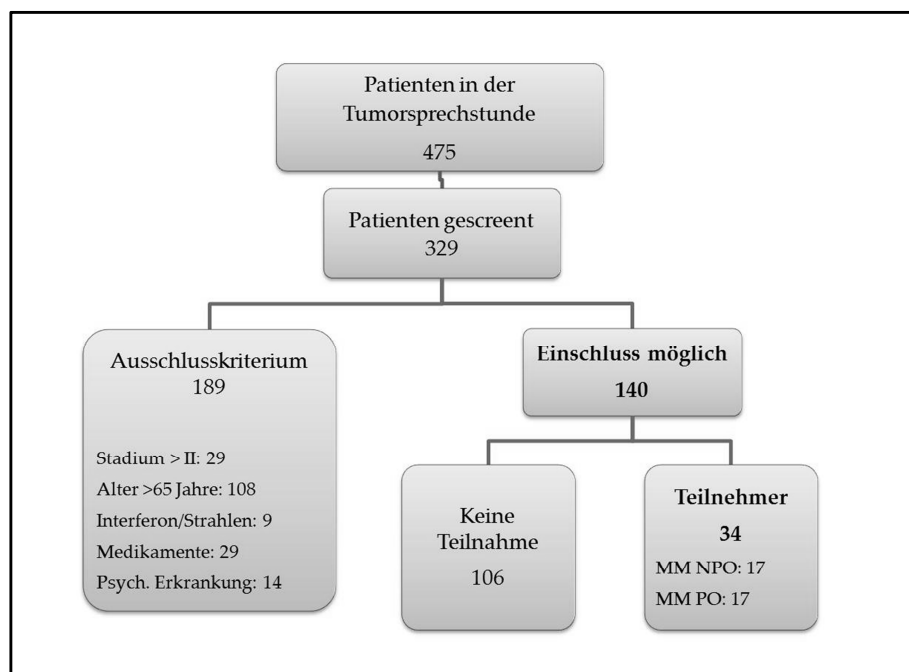


Abbildung 4: Anzahl der Patienten in der Tumorsprechstunde, gescreente Patienten, Anzahl nach Ein- und Ausschlusskriterien und Anzahl der Teilnehmer in beiden Gruppen (jeweils Patienten aus Gießen und Marburg)

3.1.4 Einteilung in zwei Gruppen

Bei allen 34 eingeschlossenen Melanompatienten ist mit dem oben beschriebenen Screeningverfahren ermittelt worden, ob psychoonkologischer Betreuungsbedarf vorhanden ist. Lag in mindestens einem der Screeningfragebögen das Ergebnis über dem Cut-off-Wert, wurde der Patient der Gruppe mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf („MM Patienten PO“) zugewiesen; das war für 17 Patienten der Fall. Bei den anderen 17 Patienten ergab das Screening ein negatives Ergebnis, diese Patienten wurden daher der Gruppe ohne psychoonkologischen Betreuungsbedarf zugewiesen („MM Patienten NPO“).

Von den 17 Patienten mit positivem Screeningergebnis lagen bei vier Patienten alle vier Fragebögen über dem Cut-off, bei drei Patienten drei Fragebögen, bei drei weiteren Patienten zwei Fragebögen und bei sieben Patienten lag nur ein Fragebogen über dem Cut-off.

3.2 Auswahl der Patienten mit depressiver Erkrankung

Zusätzlich zu den zwei Gruppen aus Patienten mit Malignem Melanom wurden 32 Patienten mit der Diagnose Depression für zwei weitere Vergleichsgruppen ausgewählt. Von Patienten, die sich in stationärer Behandlung in der Klinik für Psychosomatik der Universität Gießen befanden und die in einer separaten Studie erfasst wurden, wurden freundlicherweise Blutproben und Fragebögen zur Verfügung gestellt. Diese konnten parallel zu den Proben der Melanompatienten ausgewertet werden.

Um zu den zwei Gruppen mit Melanompatienten zwei vergleichbare Gruppen zu erhalten, wurden aus der Datenbank 16 Patienten mit der Diagnose „mittelgradige depressive Episode“ (F32.1 nach ICD-10) und 16 Patienten mit der Diagnose „rezidivierende Depressive Störung, mittelgradige Episode“ (F33.1 nach ICD-10) ausgewählt. Dabei wurden die beiden neuen Patientengruppen in der Geschlechterverteilung und im durchschnittlichen Alter den Melanomgruppen gematcht. Es wurden nur Daten verwendet, die am ersten Tag der Aufnahme in die Klinik erhoben wurden, also vor Beginn einer therapeutischen Intervention.

3.3 Bestimmung der Parameter im Serum

3.3.1 Durchführung der Blutentnahmen

Alle 34 Studienteilnehmer der beiden Melanomgruppen erschienen morgens zwischen acht und neun Uhr zu einem ambulanten Termin in einer der beiden Hautkliniken. Nach einem Aufklärungsgespräch und schriftlicher Einverständniserklärung der Patienten erfolgte die Blutentnahme.

Die Patienten waren im Vorfeld angewiesen worden, vor der Blutentnahme keinen Kaffee, schwarzen Tee oder andere anregende Getränke zu sich zu nehmen, sowie nicht zu rauchen. Vor und während der Blutentnahme wurde auf eine ruhige Atmosphäre geachtet und die Patienten haben sich zur Blutentnahme auf eine Liege gelegt. Die Abnahme erfolgte aus einer peripheren Vene mittels des Abnahmesystems BD Vacutainer® in zwei Serumröhrchen mit Trenngel zu 10 ml. Die Aufbereitung der Blutproben erfolgte direkt im Anschluss an die Blutentnahme, bei mehreren Probanden am gleichen Tag maximal 45 min nach der Entnahme.

Auch die Blutentnahme bei den Patienten der Depressionsgruppen erfolgte morgens zwischen acht und neun Uhr im Liegen und mit dem gleichen Entnahmesystem. Auch die Aufbereitung erfolgte direkt im Anschluss an die Blutentnahme nach dem gleichen Protokoll wie bei den Melanompatienten. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass alle verwendeten Blutproben unter gleichen Bedingungen gewonnen und aufbereitet wurden.

3.3.2 Materialliste

Für die Bestimmung der Serumparameter wurde folgendes Material verwendet:

Reaktionsgefäße

10 ml Serumröhrchen mit Trenngel (BD Vacutainer SST II Advance),

Fa. Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK

1,5 ml Reaktionsgefäße (Safe Seal Tube),

Fa. Sarstedt AG, Nümbrecht, Deutschland

50 ml Falconröhrchen (Cellstar Tubes),

Fa. Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland

15 ml Falconröhrchen (High clarity centrifuge tube),

Fa. Corning Science, Reynose, Mexiko

Geräte

Zentrifuge: Thermo Scientific Minifuge RF, Firma Heraeus Sepatech,
Osterode, Deutschland

Photometer: ELISA Reader Tristar LB 941, Fa. Berthold Technologies,
Bad Wildbad, Deutschland

Schüttler: Kühner Mini-Shaker Typ MSL, Firma Adolf Kühner AG,
Basel, Schweiz

Inkubator: Inkubator Heraeus Typ BB 6060, Fa. Heraeus Holding GmbH,
Hanau, Deutschland

Software

Photometer-Software: MikroWin 2000, Version 4.41

ELISAKit Cortisol, Firma IBL International GmbH, Hamburg, Germany

96 Well Mikrotiterplatte mit Cortisol-Antikörpern (Kaninchen, polyklonal)

7x 1 ml Cortisol, Standardlösungen A-G (0; 20; 50; 100; 200; 400; 800 ng/ml)

2x 1 ml Cortisol, Kontrolllösung

1x 25 ml Enzymkonjugat (Cortisol, konjugiert mit HRP)

1x 12 ml TMB Substratlösung (Tetramethylbenzidin)

1x 12 ml TMB Stopplösung

1x 100 ml Waschpuffer

1x Haftklebefolie

Salzsäure (HCl), einmolare Lösung, Natronlauge (NaOH), einmolare Lösung

Material und Methoden

BDNF E_{max}[®] ImmunoAssay System, Firma Promega Corporation, Madison, USA

20 µl Anti-BDNF (monoklonaler Antikörper)
22 ml Block-and-Sample 5fach Puffer
50 µl BDNF Standardlösung
20 µl Anti-Human BDNF (polyklonaler Antikörper)
100 µl Anti-IgY HRP Konjugat
25 ml TMB One Lösung (Tetramethylbenzidin)

zusätzlich:

96 Well Mikrotiterplatte, Firma ThermoFisher Scientific, Waltham, USA
10 ml Carbonat-Pufferlösung aus Natriumcarbonat (Na_2CO_3) und
Natriumbicarbonat (NaHCO_3) in destilliertem Wasser
1 L TBST-Puffer aus TRIS-HCl, NaCl und Tween in destilliertem Wasser
Salzsäure (HCl), einmolare Lösung, Natronlauge (NaOH), einmolare Lösung

SLURP1 ELISA Kit, Firma Cusabio[®], Baltimore, USA

96 Well Mikrotiterplatte mit SLURP1-Antikörpern
1 ml SLURP1 Standardlösung
50 ml Sample diluent (Verdünnungslösung)
120 µl Biotin-Antikörper
15 ml Biotin-Antikörper Verdünnungslösung
120 µl HRP-Avidin (Horseradish-Peroxidase)
15 ml HRP-Avidin Verdünnungslösung
20 ml Waschpuffer
10 ml TMB Substratlösung (Tetramethylbenzidin)
10 ml Stopplösung
4x Haftklebefolie

3.3.3 Bestimmung von Cortisol im Serum

3.3.3.1 Funktionsweise des kompetitiven ELISAs

Der Nachweis von Cortisol im Serum wurde mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) nach dem Prinzip des kompetitiven ELISA durchgeführt.

Dazu wird eine Mikrotiterplatte verwendet, die bereits mit einer festen Phase Antikörper gegen ein bestimmtes Antigen, in diesem Fall Cortisol, bestückt ist. Wird das Patientenserum auf die Mikrotiterplatte gegeben, bindet das Cortisol aus dem Serum an die gebundenen Antikörper der Platte. Zusätzlich wird noch eine Lösung mit einer hohen Konzentration eines enzymmarkierten Antigens zugegeben, welches mit dem Cortisol aus den Patientenproben um die Bindungsstellen der Antikörper konkurriert. Dadurch wird bei niedrigem Cortisolspiegel in der Probe viel enzymmarkiertes Antigen gebunden, bei hohen Cortisolkonzentrationen weniger. Das enzymmarkierte Antigen wird anschließend mit einem Farbstoff markiert und die Konzentration dieses Farbstoffs im Photometer gemessen. Eine höhere Farbstoffkonzentration entspricht damit einer niedrigen Cortisolkonzentration in der Patientenprobe.

Das Prinzip des kompetitiven ELISAs ist in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

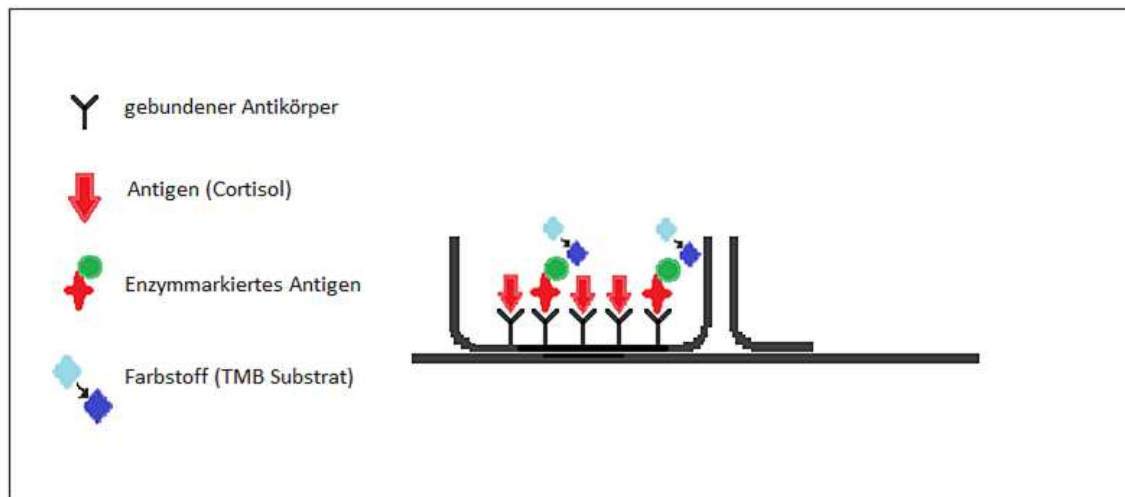


Abbildung 5: Prinzip des Kompetitiven ELISAs in einem einzelnen Well der Mikrotiterplatte.

Das Antigen der Patientenprobe und das enzymmarkierte Antigen binden an die festen Antikörper der Mikrotiterplatte. Das TMB-Substrat bindet nur an die markierten Antigene und wird durch enzymatische Reaktion in einen sichtbaren Farbstoff umgewandelt, dessen Konzentration anschließend im Photometer gemessen wird.

3.3.3.2 Gewinnung von Serum

Die Serumröhrchen mit dem Patientenblut wurden bei 2500 rpm für 10 min bei 4° C zentrifugiert, das erhaltene Serum oberhalb des Trenngels in 500 µl-Portionen in 1,5 ml Reaktionsgefäße portioniert und bei -80° C tiefgekühlt aufbewahrt. Die Proben waren maximal 30 Monate bei -80° C eingefroren und wurden vor der Messung über Nacht aufgetaut.

3.3.3.3 Antigenbindung

Die Messungen erfolgten mit dem ELISAKit der Firma IBL-International GmbH nach dem oben beschriebenen Prinzip des kompetitiven Enzymimmunoassay.

Die im Set enthaltene Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen (Wells), welche bereits mit einer festen Phase Antikörper gegen Cortisol bestückt war, wurde mit jeweils 20 µl des Patientenserums, den Standardlösungen mit bekannten Cortisolkonzentrationen zwischen 0 und 800 ng/ml sowie der Kontrolllösung bestückt. Standards, Kontrollen und Proben wurden jeweils doppelt eingesetzt, um durch Bildung eines Mittelwertes eine höhere Genauigkeit zu erzielen.

Zusätzlich wurde in jedes Well 200 µl des Enzymkonjugats (Cortisol mit HRP) pipettiert. Dadurch wurde ein Überschuss von enzymmarkiertem Cortisol-Antigen zugegeben, welches mit dem Cortisol der Patientenproben um die Antikörper-Bindestellen der Mikrotiterplatte konkurriert. Anschließend wurde die Platte für eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert, in dieser Zeit binden sowohl das Cortisol aus den Patientenproben, Standards und Kontrollen als auch das Enzymkonjugat an die Antikörper der Mikrotiterplatte.

3.3.3.4 Farbreaktion

Nach der Inkubationszeit wurde die überschüssige Flüssigkeit ausgeklopft und die Platte dreimal mit 300 µl Waschpuffer gewaschen.

Dann wurde in jedes Well 100 µl TMB Substratlösung gegeben und die Platte im Dunkeln inkubiert. Dabei wandelt das Enzym aus dem Enzymkonjugat das Substrat in einen sichtbaren Farbstoff um. Nach 15 min wurde 100 µl TMB Stopplösung zugegeben und nach weiteren 10 min die Farbintensität bei 450 nm im Photometer gemessen. Die Intensität der Farbreaktion verhält sich dabei umgekehrt proportional zur Cortisolkonzentration in den Patientenproben. Aus der Farbintensität können durch Bildung einer Standardkurve die Cortisolkonzentrationen bestimmt werden.

3.3.4 Bestimmung von BDNF im Serum

3.3.4.1 Funktionsweise des Sandwich-ELISAs

Die Bestimmung von BDNF erfolgte mit dem BDNF E_{max}-Immunoassay-System der Firma Promega® nach dem Prinzip des Sandwich Enzymimmunoassay. Das Prinzip des Sandwich-ELISAs beruht darauf, dass das nachzuweisende Antigen, in diesem Fall BDNF, an einen festen Antikörper auf einer Mikrotiterplatte bindet. Ein zweiter freier Antikörper wird in die Wells zugegeben, der an das gebundene Antigen bindet. Beide Antikörper nehmen das Antigen also wie bei einem Sandwich in die Mitte. Anschließend wird ein Enzymkonjugat eingesetzt, das an den freien Antikörper bindet. Dieses Enzymkonjugat, und damit auch das Antigen, wird durch einen Farbstoff sichtbar gemacht. Damit ist die Konzentration des nachzuweisenden Antigens proportional zur Menge an sichtbarem Farbstoff.

Abbildung 6 veranschaulicht das Prinzip des Sandwich-ELISAs.

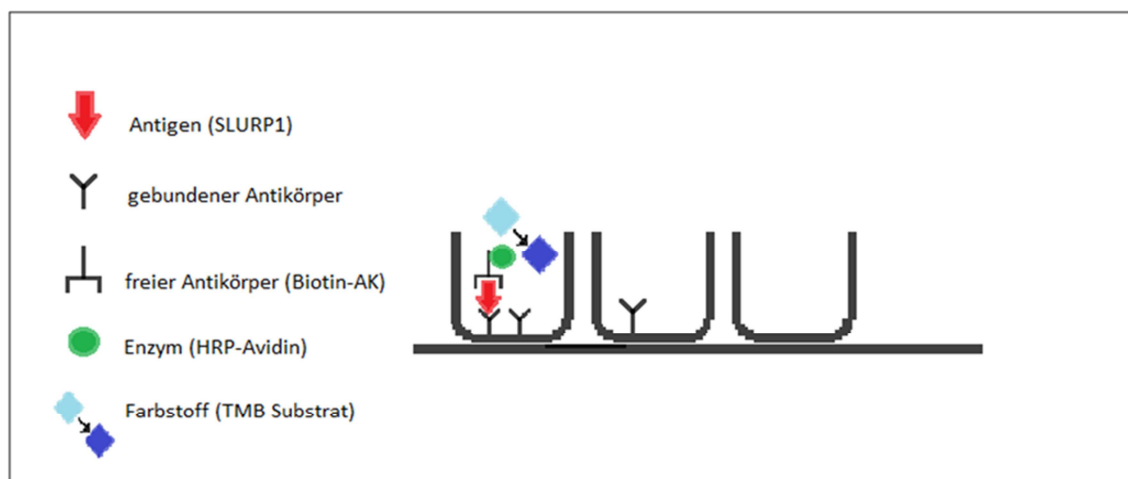


Abbildung 6: Prinzip des Sandwich-ELISA in einem einzelnen Well der Mikrotiterplatte.

Das nachzuweisende Antigen (SLURP1) wird von dem gebundenen Antikörper und dem freien Antikörper in die Mitte genommen und der freie Antikörper mittels Enzym markiert. Das TMB-Substrat bindet an das Enzym und wird in einen sichtbaren Farbstoff umgewandelt.

3.3.4.2 Gewinnung von Serum

Zur quantitativen Bestimmung von BDNF wurde Patientenserum verwendet, welches wie in der Beschreibung zur Cortisolbestimmung abgenommen, separiert und tiefgefroren wurde. Die Proben waren maximal 30 Monate bei -80° C eingefroren und wurden vor der Messung über Nacht aufgetaut.

3.3.4.3 Coating der Platte

Im Unterschied zur Cortisolbestimmung musste die Mikrotiterplatte zuerst mit einem BDNF-spezifischen Antikörper bestückt (gecoatet) werden. Der Antikörper wurde dazu in einer Pufferlösung gelöst, die wie folgt angesetzt wurde: 2,649 g Natriumcarbonat und 2,1 g Natriumbicarbonat wurden in jeweils 100 ml destilliertem Wasser gelöst. Von beiden Lösungen wurde jeweils 1 ml in ein 50 ml Falconröhrchen gegeben, mit destilliertem Wasser auf 7 ml aufgefüllt und mit Salzsäure und Natronlauge tropfenweise auf den pH 9,7 titriert. Diese Lösung wurde auf 9,99 ml aufgefüllt und 10 µl der Anti-BDNF Antikörperlösung zugegeben.

Von der nun 1:1000 verdünnten Antikörperlösung wurde 100 µl in jedes Well der Mikrotiterplatte pipettiert. Die Platte wurde mit Folie abgedeckt bei 4° C über Nacht inkubiert. In dieser Zeit binden die Anti-BDNF-Antikörper an die Böden der Wells.

3.3.4.4 Vorbereitung von Puffern, Patientenproben und Standards

Der Block-and-Sample-Puffer wurde vor der Verwendung im Verhältnis 1:5 mit destilliertem Wasser verdünnt. Außerdem wurde ein TBST-Waschpuffer (Tris-buffered saline with Tween20) angesetzt. Dazu wurden 3,152 g TRIS HCl und 8,766 g NaCl in 700 ml destilliertem Wasser gelöst, der pH mit Salzsäure und Natronlauge auf 7,6 eingestellt und 500 µl des Tensids Tween20® 0,05% zugegeben. Der fertige Puffer wurde mit destilliertem Wasser auf 1 L aufgefüllt.

Das Patientenserum wurde mit dem vorbereiteten Block-and-Sample-Puffer auf ein Verhältnis von 1:1000 verdünnt. Durch die Verdünnung erhält man Messwerte in der Einheit pg/ml, diese Werte entsprechen einer Konzentration von ng/ml im Patientenserum.

Ebenfalls mit Block-and-Sample-Puffer wurde aus der BDNF-Standardlösung durch 1:2000 Verdünnung eine Stocklösung mit der Konzentration von 250 pg/ml BDNF hergestellt, diese entspricht dem 1. Standard. Durch weitere schrittweise 1:1-Verdünnung wurde eine Standardreihe mit den Konzentrationen 125; 62,5; 31,25; 15,625 und 7,81 pg/ml BDNF hergestellt. Als 0-Standard wurde Block-and-Sample-Puffer verwendet.

Die vorbereitete Mikrotiterplatte vom Vortag wurde auf Papiertüchern ausgeklopft sowie einmal mit 250 µl TBST-Puffer gewaschen und erneut ausgeklopft, anschließend wurde in jedes Well 200 µl Block-and-Sample-Puffer pipettiert und die Platte eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert.

3.3.4.5 Antigenbindung

Die Platte wurde nach einer Stunde ausgeklopft und mit 250 µl TBST-Puffer einmal gewaschen und erneut ausgeklopft. Danach wurde jeweils 100 µl von den Standards und Patientenproben in die Wells pipettiert und die Mikrotiterplatte für zwei Stunden auf einem Schüttler bei Raumtemperatur inkubiert. Dabei binden die in den Proben und Standards vorhandenen BDNF-Proteine an die Antikörper der Mikrotiterplatte. Sowohl Standards als auch Proben wurden doppelt eingesetzt, um durch Bildung eines Mittelwerts aus beiden Messwerten eine höhere Genauigkeit zu erzielen.

3.3.4.6 Zweiter Antikörper

Die Platte wurde nach der Inkubation ausgeklopft und fünfmal mit 250 µl TBST-Puffer gewaschen und ausgeklopft. Der Anti-Human-BDNF-Antikörper wurde 1:500 mit Block-and-Sample-Puffer verdünnt und von dieser Lösung jeweils 100 µl in jedes Well gegeben. Die Mikrotiterplatte wurde für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur auf dem Schüttler inkubiert, dabei binden die Anti-Human-BDNF-Antikörper an ein zweites Epitop der BDNF-Proteine.

3.3.4.7 Enzymkonjugation

Die Platte wurde erneut ausgeklopft und fünfmal mit 250 µl TBST-Puffer gewaschen und ausgeklopft. Das Anti-IgY-HRP-Enzymkonjugat wurde 1:200 mit Block-and-Sample-Puffer verdünnt und davon 100 µl in jedes Well pipettiert. Die Mikrotiterplatte wurde mit Folie abgedeckt eine Stunde bei Raumtemperatur auf dem Schüttler inkubiert, dabei bindet das Enzymkonjugat an den zweiten Antikörper.

3.3.4.8 Farbreaktion

Es folgte ein weiteres Ausklopfen der Platte und fünfmaliges Waschen und Ausklopfen mit TBST-Puffer. Danach wurde 100 µl TMB-Farblösung in jedes Well pipettiert und die Mikrotiterplatte 10 min auf dem Schüttler im Dunkeln inkubiert. In dieser Zeit folgte die enzymatische Umwandlung des Substrats TMB in einen sichtbaren blauen Farbstoff. Die Farbreaktion wurde durch Zugabe von 100 µl Salzsäure in jedes Well gestoppt und die Farbintensität im Photometer bei 450 nm gemessen. Die Farbintensität verhält sich dabei proportional zur Menge an gebundenem Antigen, daraus können durch Bildung einer Standardkurve die BDNF-Konzentrationen bestimmt werden.

3.3.5 Bestimmung von SLURP1 im Serum

3.3.5.1 Funktionsweise des Sandwich-ELISAs

Die Messungen von SLURP1 erfolgten mit dem ELISAKit der Firma Cusabio® nach dem Prinzip des quantitativen Sandwich-Enzymimmunoassay. Das Prinzip des Sandwich-ELISAs wurde bereits bei der Beschreibung der BDNF-Bestimmung erläutert. Zur Bestimmung von SLURP1 wird eine Mikrotiterplatte verwendet, die bereits mit einer festen Phase Antikörper bestückt ist. Die SLURP1-Proteine der Patientenprobe binden während der ersten Inkubationszeit an die Antikörper der festen Phase. Danach wird ein zweiter Antikörper zugegeben, der an ein zweites Epitop der bereits an der festen Phase gebundenen SLURP1-Proteine bindet. Schließlich wird ein Enzym, welches an den zweiten Antikörper bindet, sowie ein Farbstoff, der von diesem Enzym aktiviert wird, zugegeben. Damit entsteht eine Farbreaktion, deren Intensität sich proportional zu der in der Patientenprobe vorhandenen SLURP1-Konzentration verhält.

3.3.5.2 Gewinnung von Serum

Zur quantitativen Bestimmung von SLURP1 wurde Patientenserum verwendet, welches wie in der Beschreibung zur Cortisolbestimmung abgenommen, separiert und tiefgefroren wurde. Die Proben waren maximal 30 Monate bei -80° C eingefroren und wurden vor der Messung über Nacht aufgetaut.

3.3.5.3 Vorbereitung

Es wurde eine Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen (Wells) verwendet, welche bereits mit einer festen Phase Antikörper gegen SLURP1 bestückt sind.

Die SLURP1-Standardlösung wurde 30 Sekunden zentrifugiert und durch Zugabe von 1 ml Sample diluent eine Stocklösung mit der Konzentration 300 ng/ml SLURP1 hergestellt. Diese Stocklösung entspricht dem 1. Standard. Durch schrittweise 1:1 Verdünnung mit Sample diluent wurde eine Standardreihe mit den Konzentrationen 150; 75; 37,5; 18,75; 9,375 und 4,6875 ng/ml hergestellt. Als 0-Standard wurde Sample diluent verwendet.

3.3.5.4 Antigenbindung

Von jeder Patientenprobe und den Standardlösungen wurden jeweils 100 µl in die Wells der Mikrotiterplatte pipettiert. Sowohl Standard als auch Proben wurden doppelt eingesetzt, um durch Bildung eines Mittelwerts aus beiden Messungen eine höhere Genauigkeit zu erreichen. Anschließend wurde die Platte mit Folie abgeklebt und für zwei Stunden bei 37° C inkubiert. In dieser Zeit binden die in der Probe enthaltenen SLURP1-Proteine an die Antikörper der Mikrotiterplatte.

3.3.5.5 Zweiter Antikörper

Die überschüssige Flüssigkeit wurde ausgekippt und die Platte auf Zellstoff ausgeklopft. Es wurden 100 µl des Biotin-Antikörpers in der Verdünnung 1:100 mit Biotin-Antikörper-Verdünnungslösung zu jedem Well zugegeben, die Platte abgeklebt und eine Stunde bei 37° C inkubiert. In dieser Zeit konnte der Biotin-Antikörper an die bereits an der festen Phase gebundenen SLURP1-Proteine binden. Nicht gebundene Biotin-Antikörper wurden nach der Inkubation in drei Waschschritten ausgewaschen, dazu wurden jeweils 200 µl Waschpuffer in jedes Well gegeben und nach zwei Minuten wieder abgekippt und ausgeklopft.

3.3.5.6 Enzymkonjugation

Nun wurde jeweils 100 µl HRP-Avidin zugegeben, welches zuvor mit HRP-Avidin Verdünnungslösung 1:100 verdünnt wurde. HRP-Avidin ist ein Enzym, welches an die Biotin-Antikörper bindet und die Farbreaktion katalysiert. Es folgte zunächst eine weitere Inkubation von einer Stunde bei 37 °C.

Nach der Inkubation wurden erneut wie oben beschrieben fünf Waschschrritte durchgeführt.

3.3.5.7 Farbreaktion

Im letzten Schritt wurde 90 µl TMB-Substrat in jedes Well zugegeben, 30 min im Dunkeln bei 37° inkubiert und 50 µl Stopplösung zugegeben. Das TMB-Substrat wurde durch das vorher gebundene Enzym in einen sichtbaren Farbstoff umgewandelt und die Farbintensität innerhalb von fünf Minuten mittels Photometer bei 450 nm gemessen. Die Farbintensität verhält sich dabei proportional zur Menge an gebundenem Antigen, aus ihr können durch Bildung einer Standardkurve die SLURP1-Konzentrationen bestimmt werden.

3.4 Erhebung der subjektiven Belastung

3.4.1 Ausfüllen der Fragebögen

Alle Patienten der vier Vergleichsgruppen haben die Fragebögen mit den Instrumenten zur Selbstbeurteilung Perceived Stress Questionnaire (PSQ), Short-Form 12 (SF-12), Impact of Event Scale (IES), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und State and Trait Anxiety Inventory (STAI-X) ausgefüllt. Von den Melanompatienten wurden außerdem der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und das ACSA-Thermometer ausgefüllt sowie ein Fragebogen zu Lebensumständen und sozialem Status, zu bevorzugten Nahrungs- und Genussmitteln sowie zu somatischen Beschwerden und Vorerkrankungen. Im Anhang sind die vollständigen Fragebögen dargestellt.

Die Fragebögen wurden direkt im Anschluss an die Blutentnahme von den Patienten ausgefüllt. Die Zeit zum Ausfüllen wurde nicht begrenzt und es wurde auf eine ruhige und ungestörte Umgebung geachtet. Die Patienten haben alle etwa innerhalb einer Stunde die Fragebögen ausgefüllt.

Die Melanompatienten der Gruppe mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf (positives Screeningergebnis) erhielten nach der Blutentnahme und dem Ausfüllen der Fragebögen zusätzlich ein einstündiges Gespräch mit einer Psychologin mit der Zusatzqualifikation Psychoonkologie.

3.4.2 Perceived Stress Questionnaire - Fragebogen zum Stresserleben

Die erste Version des von Levenstein entwickelten PSQ (Perceived Stress Questionnaire) enthielt 30 Aussagen zum subjektiven Stresserleben der Patienten, ohne dabei belastende Lebensereignisse oder alltägliche Ärgernisse abzufragen [132]. In der deutschen Übersetzung durch Fliege et al. wurde der PSQ auf 20 Aussagen verkürzt und die Auswertung von jeweils fünf Items in den Kategorien Sorgen, Anspannung, Freude und Anforderungen eingeführt [133]. Auf diese Weise werden in den ersten drei Kategorien individuelle Stressreaktionen gemessen, in der vierten Kategorie zusätzlich die Belastung durch externe Stressoren. Durch die Auswertung aller 20 Items erhält man außerdem eine Aussage über die Stressbelastung insgesamt. Als Bezugszeitraum wird in einem vorangestellten Text der Zeitraum von vier Wochen genannt, man kann deshalb von Belastung mit subchronischem Stress sprechen.

Die Testung der verkürzten Version an einer großen Stichprobe mit 2458 Versuchspersonen ergab gute Werte für Reliabilität und Validität [133]. In einer repräsentativen deutschen Bevölkerungsstichprobe wurden an 2552 Personen für die Gruppe der 40 – 60 Jährigen Mittelwerte von 32 gefunden [134].

In der hier vorgelegten Studie wurde der 30 Aussagen umfassende PSQ verwendet. Für die Auswertung wurden die von Fliege empfohlenen Kategorien sowie ein Gesamtwert aus 20 Aussagen berechnet.

Die Patienten sind aufgefordert, auf einer Likert-Skala von eins („fast nie“) bis vier („meistens“) anzugeben, wie sehr eine Aussage auf sie zutrifft und der entsprechende Punktwert von 1 bis 4 vergeben.

Tabelle 2 gibt die Zuordnung der einzelnen Items zu den Kategorien Sorgen, Anspannung, Freude und Anforderungen und zur Gesamtauswertung wieder.

Tabelle 2: Zuordnung der einzelnen Items des PSQ zu den Kategorien Sorgen, Anspannung, Freude, Anforderungen und Gesamtauswertung

Kategorie	Item
Sorgen	9, 12, 15, 18, 22
Anspannung	1, 10, 14, 26, 27
Freude	7, 13, 17, 21, 25
Anforderungen	2, 4, 16, 29, 30
Gesamt	1, 2, 4, 7, 9, 10, 12 - 18, 21, 22, 25 - 27, 29, 30

Material und Methoden

In den Kategorien Anspannung und Anforderungen sind teilweise auch positive Aussagen wie „Sie fühlen sich ruhig“ enthalten, hier wird der Punktwert zuerst von fünf subtrahiert. Dadurch entspricht ein höherer Summenwert in den Kategorien Sorgen, Anspannung und Anforderungen einer größeren Belastung, ein hoher Wert in der Kategorie Freude entspricht ebenfalls einem höheren Maß an Freude. Für die Gesamtauswertung werden alle Punkte aus der Kategorie „Freude“ von fünf subtrahiert, dadurch entspricht ein höherer Wert einer höheren Stressbelastung (weniger Freude). Die Summe wird durch die Anzahl der Items geteilt, durch Subtraktion von eins auf eine Skala von 1 bis 3 und durch Division durch drei auf eine Skala von 0 bis 1 transformiert. Durch Multiplikation mit 100 ergibt sich ein Prozentwert zwischen 0 und 100.

Die Prozentwerte der einzelnen Kategorien werden nach den folgenden Formeln berechnet:

$$\text{PSQ Sorgen} = \frac{\frac{\text{psq09} + \text{psq12} + \text{psq15} + \text{psq18} + \text{psq22}}{5} - 1}{3} \times 100$$

$$\text{PSQ Anspannung} = \frac{\frac{(5 - \text{psq01}) + (5 - \text{psq10}) + \text{psq14} + \text{psq26} + \text{psq27}}{5} - 1}{3} \times 100$$

$$\text{PSQ Freude} = \frac{\frac{\text{psq07} + \text{psq13} + \text{psq17} + \text{psq21} + \text{psq25}}{5} - 1}{3} \times 100$$

$$\text{PSQ Anforderungen} = \frac{\frac{\text{psq02} + \text{psq04} + \text{psq16} + (5 - \text{psq29}) + \text{psq30}}{5} - 1}{3} \times 100$$

$$\begin{aligned} \text{PSQ Gesamt} = & ((((\text{psq09} + \text{psq12} + \text{psq15} + \text{psq18} + \text{psq22} + (5 - \text{psq01}) + (5 - \text{psq10}) \\ & + \text{psq14} + \text{psq26} + \text{psq27} + (5 - \text{psq07}) + (5 - \text{psq13}) + (5 - \text{psq17}) \\ & + (5 - \text{psq21}) + (5 - \text{psq25}) + \text{psq02} + \text{psq04} + \text{psq16} + (5 - \text{psq29}) \\ & + \text{psq30}) \\ & \div 20) - 1) \div 3) \times 100 \end{aligned}$$

3.4.3 Impact of Event Scale – Fragebogen zu belastenden Lebensereignissen

Mit dem Impact of Event Scale (IES) wird erhoben, ob ein belastendes Lebensereignis Auswirkungen auf die aktuelle Lebenssituation des Patienten hat und ist damit gut geeignet, um chronischen Stress im Leben der Patienten abzubilden. Der ursprünglich von Horowitz 1979 entwickelte Fragebogen setzt sich aus Antworten und Formulierungen zusammen, die Patienten nach einem traumatischen Lebensereignis häufig verwendet haben. Horowitz beschreibt einen Fragebogen mit 22 Fragen, der in der revidierten Fassung auf 15 Fragen verkürzt wurde [40].

Die Patienten werden zunächst aufgefordert, aus einer vorgegebenen Liste eines oder mehrere belastende oder traumatische Ereignisse auszuwählen, mit denen sie im Laufe ihres Lebens konfrontiert waren. Auch ein individuelles Erlebnis kann angegeben werden. Es folgen 15 Fragen, die erheben, ob das Ereignis Auswirkungen auf das alltägliche Leben hat. In Bezug zur vergangenen Woche soll beispielsweise beantwortet werden, ob von dem Ereignis geträumt wurde und ob Gefühle daran verdrängt oder als unangenehm erlebt wurden.

Die interne Konsistenz, die Test-Retest Validität sowie die Sensitivität wurden als gut bewertet. Horowitz berichtet Werte von 35 – 42 bei Patienten einer psychiatrischen Klinik und Werte von 6,9 – 12,7 (von maximal 75) bei Medizinstudenten [40]. Von Briere wurde an einer amerikanischen Bevölkerungsstichprobe ein Mittelwert von 14,3 gefunden [41]. Die Skala wurde ins Deutsche übersetzt und an verschiedenen Personengruppen (Inhaftierte, Kriminalitätsoffer, Alkoholiker, Krebspatientinnen sowie männliche Personen aus der Allgemeinbevölkerung) validiert [135,136].

Die hier verwendete Version wurde im Vergleich zur Version von Horowitz um die Frage: „Ich konnte mich nicht auf andere Dinge konzentrieren“ ergänzt, damit kann eine maximale Punktzahl von 80 erreicht werden. Die Fragen werden auf einer vierstufigen Likert-Skala von „überhaupt nicht“ bis „oft“ beantwortet und jeder Stufe ein Punktwert von null bis fünf wie folgt zugeordnet:

„überhaupt nicht“	0 Punkte
„selten“	1 Punkt
„manchmal“	3 Punkte
„oft“	5 Punkte

Material und Methoden

Der IES wird meist zur Diagnose einer posttraumatischen Belastungsstörung herangezogen. Dazu ist es üblich, die Antwortmöglichkeiten den Kategorien „Intrusion“ und „Vermeidung“ zuzuordnen und daraus sowohl einzelne Summen zu bilden, als auch über eine Formel einen diagnostischen Wert zu ermitteln [40,136].

Da hier aber keine Diagnose gestellt werden soll, sondern die Gruppen aus Melanompatienten und Patienten mit depressiven Erkrankungen hinsichtlich ihrer Belastung verglichen werden sollen, wurde auf die Einzelauswertung verzichtet und lediglich für jeden Patienten aus allen Antworten entsprechend der oben genannten Punkteverteilung die Summe gebildet. Es können damit Werte zwischen 0 und 80 auftreten, ein höherer Wert entspricht dabei einer stärkeren Belastung.

3.4.4 HADS - Angst- und Depressionsskala

Die 1983 von Zigmond und Snaith vorgestellte Angst- und Depressionsskala HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) dient zur Identifizierung von psychischen Belastungen bei Patienten mit somatischen Erkrankungen. Dabei soll explizit nicht die Diagnose einer Angststörung oder Depression gestellt werden, sondern die häufigsten Komorbiditäten von somatischen Erkrankungen aufgedeckt werden [137]. Die Skala verzichtet bewusst auf eine Abfrage von körperlichen Beschwerden, um eine Vermischung von Symptomen der Grunderkrankung mit psychischen Belastungen zu vermeiden.

Die HADS-Skala wurde in zahlreiche Sprachen übersetzt und hat sich aufgrund hoher Reliabilität und Validität als Standardverfahren durchgesetzt und wurde sowohl an gesunden Probanden als auch an Patienten mit verschiedenen Erkrankungen untersucht [138–140]. Die deutsche Version wurde 1995 von Herrmann-Lingen et al. vorgestellt [141].

Der Fragebogen besteht aus 14 Aussagen, die sich abwechselnd auf Symptome von Angst und Depression beziehen. Auf einer vierstufigen Skala wird durch die Patienten beurteilt, inwieweit die Aussagen in der letzten Woche auf sie zutrafen. Je nachdem, ob es sich um positive oder negative Aussagen handelt, wird jeder Antwortmöglichkeit in auf- oder absteigender Reihenfolge ein Wert von 0 bis 3 Punkten zugeordnet. Anschließend werden zwei Summen für die Subskalen Angst und Depression gebildet, die Ergebnisse liegen im Bereich von 0 bis 21 Punkten. Ein höherer Wert entspricht einer stärkeren Ausprägung von Angst oder Depression, ab einem Wert von acht oder mehr wird zumeist eine relevante Belastung angenommen.

$$\text{Subskala Angst} = \text{HADS_01} + \text{HADS_03} + \text{HADS_05} + \text{HADS_07} \\ + \text{HADS_09} + \text{HADS_11} + \text{HADS_13}$$

$$\text{Subskala Depression} = \text{HADS_02} + \text{HADS_04} + \text{HADS_06} + \text{HADS_08} \\ + \text{HADS_10} + \text{HADS_12} + \text{HADS_14}$$

An einer deutschen Bevölkerungsstichprobe ergaben sich bei Frauen Mittelwerte von 5,0 für Ängstlichkeit und 4,7 für Depression und bei Männern Mittelwerte von 4,4 und 4,8 [142]. Die Häufigkeit, mit der Werte über dem Cut-off erreicht werden, liegt in der gesunden Bevölkerung etwa zwischen 5-7% und 23% [142,143].

3.4.5 State and Trait Anxiety Inventory - Angstinventar

Das Angstinventar STAI geht auf das von Spielberger 1970 veröffentlichten State and Trait Anxiety Inventory zurück, ein Selbstbeurteilungsinstrument, mit dem Angst als Zustand (state) und Angst als Eigenschaft (trait) gemessen wird [144]. Dadurch kann sowohl eine Aussage über die aktuelle Stressbelastung als auch über Belastung mit chronischem Stress getroffen werden.

Der Test wurde 1981 ins Deutsche übersetzt und an verschiedenen gesunden Probanden sowie Patienten mit verschiedenen Angsterkrankungen validiert [145]. Die Zuverlässigkeit der Unterscheidung zwischen State- und Trait-Skala sowie zwischen Patienten mit diagnostizierter Angststörung und gesunden Probanden konnte mehrfach bestätigt werden [146–149]. In einer australischen Bevölkerungsstudie wurden Mittelwerte von 33,16 für den STAI-state und 36,35 für den STAI-trait gefunden [54].

Der Fragebogen STAI besteht aus 40 Aussagen zu Gefühlen und Stimmungslagen wie beispielsweise „Ich fühle mich angespannt“ oder „Ich bin nervös“. Bei den ersten 20 Fragen sollen die Patienten beantworten, wie sie sich aktuell, „in diesem Moment“ fühlen, daraus ergibt sich ein Wert für Angst als Zustand (STAI-state). Im zweiten Teil aus ebenfalls 20 Fragen wird gefragt, wie sich die Patienten im Allgemeinen fühlen, daraus ergibt sich ein Wert für Angst als Eigenschaft (STAI-trait).

Auf einer Likert-Skala von eins („überhaupt nicht“) bis vier („sehr“) wird angegeben, inwieweit die Aussage zutrifft und die entsprechenden Punkte werden für beide Skalen getrennt addiert. Punkte für positive Aussagen wie „Ich fühle mich geborgen“ werden von fünf subtrahiert und gehen mit einem negativen Wert in die Summe ein. Ein höherer Wert entspricht dadurch einer stärkeren Ausprägung der Angst, die möglichen Ergebnisse liegen jeweils zwischen 20 und 80 Punkten.

Mit den folgenden Formeln werden die Summen für die State- und Trait-Skala berechnet:

$$\begin{aligned} \text{STAI-state} = & (5 - \text{STAI_01}) + (5 - \text{STAI_02}) + \text{STAI_03} + \text{STAI_04} + (5 - \text{STAI_05}) + \text{STAI_06} \\ & + \text{STAI_07} + (5 - \text{STAI_08}) + \text{STAI_09} + (5 - \text{STAI_10}) + (5 - \text{STAI_11}) \\ & + \text{STAI_12} + \text{STAI_13} + \text{STAI_14} + (5 - \text{STAI_15}) + (5 - \text{STAI_16}) + \text{STAI_17} \\ & + \text{STAI_18} + (5 - \text{STAI_19}) + (5 - \text{STAI_20}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{STAI-trait} = & (5 - \text{STAI_21}) + \text{STAI_22} + \text{STAI_23} + \text{STAI_24} + \text{STAI_25} + (5 - \text{STAI_26}) \\ & + (5 - \text{STAI_27}) + \text{STAI_28} + \text{STAI_29} + (5 - \text{STAI_30}) + \text{STAI_31} + \text{STAI_32} \\ & + (5 - \text{STAI_33}) + \text{STAI_34} + \text{STAI_35} + (5 - \text{STAI_36}) + \text{STAI_37} + \text{STAI_38} \\ & + (5 - \text{STAI_39}) + \text{STAI_40} \end{aligned}$$

3.4.6 EORTC QLQ-C30 – Fragebogen zur Lebensqualität

Die EORTC (European Organisation für Research and Treatment of Cancer) ist eine gemeinnützige Organisation zur Förderung der Krebsforschung. Einer der Schwerpunkte liegt auf der Entwicklung und Prüfung von Fragebögen, um vergleichbare Messinstrumente zur Erhebung der Lebensqualität von Krebspatienten zu erhalten. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde von der EORTC entwickelt und auf Validität getestet [150]. Die Auswertung erfolgte mit dem von der EORTC herausgegeben Manual [151].

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die in Bezug zur vergangenen Woche beantwortet werden sollen. In einem ersten Abschnitt aus 28 Fragen werden zum einen körperliche Symptome wie Schmerzen oder Kurzatmigkeit abgefragt, zum anderen wird nach dem seelischen Befinden gefragt, zum Beispiel nach Sorgen oder Niedergeschlagenheit. Die Antworten werden auf einer vierstufigen Likert-Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) angegeben. Im zweiten Abschnitt wird in zwei Fragen allgemein nach dem Gesundheitszustand und nach der Lebensqualität in der letzten Woche gefragt, die Antworten werden auf einer Skala von 1 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) angegeben. Die Ergebnisse werden als Prozentwert angegeben. Bevölkerungsbasierte Studien in Skandinavien ergaben Werte für die Lebensqualität im Bereich von 71 - 78% [152–154]. In deutschen Studien lagen die Werte mit 65% - 70% etwas niedriger [155,156].

Die Auswertung erfolgt in drei Kategorien: 15 Fragen des ersten Teils ergeben einen Wert für die funktionsbezogene Lebensqualität (Function Scale), 13 weitere Fragen einen Wert für körperliche Symptome (Symptom Scale) und die zwei Fragen des zweiten Abschnitts einen Wert für die Lebensqualität im Allgemeinen (QoL Global Health). Zur Berechnung der einzelnen Kategorien wird zunächst ein Rohwert (Raw Score) berechnet. Wie in folgender Formel angegeben, werden die Werte der Likert-Skalen der einzelnen Items addiert und durch die Anzahl der Items geteilt.

$$\text{Raw-Score RS} = (\text{Item}_1 + \text{Item}_2 + \text{Item}_3 + \dots + \text{Item}_n) / n$$

Anschließend wird vom Raw-Score eins subtrahiert und durch den Rang (range) der Antwortmöglichkeiten geteilt. Die Range ist immer um eins kleiner als die Anzahl der Antwortmöglichkeiten, sie beträgt also bei den ersten 28 Fragen drei und bei den letzten beiden Fragen sechs.

Der Wert für die Funktionsskala wird zusätzlich von eins subtrahiert. Durch Multiplikation mit 100 ergibt sich schließlich ein Prozentwert.

Material und Methoden

Die Zuordnung der Fragen zu den drei Kategorien und die Ranges sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Zuordnung der einzelnen Items des EORTC QLQ-C30 zu den drei Kategorien Function Scale, Symptom Scale und Global Health und die entsprechende Range

Kategorie	Item	Anzahl Items	Range
Function Scale	1-7; 20-27	15	3
Symptom Scale	8-19; 28	13	3
QoL Global Health	29; 30	2	6

Die drei Kategorien werden mit folgenden Formeln berechnet:

Function Scale:
$$S = \left(1 - \frac{(RS-1)}{3}\right) \times 100$$

Symptom Scale:
$$S = \frac{(RS-1)}{3} \times 100$$

QoL Global Health:
$$S = \frac{(RS-1)}{6} \times 100$$

Für die Kategorien Funktion und Lebensqualität (Global Health) entspricht ein höherer Wert jeweils einer besseren Lebensqualität, für die Skala Symptome entspricht ein höherer Wert einer höheren Zahl von Symptomen.

3.4.7 Short Form 12 – Fragebogen zur Lebensqualität

Mit dem Fragebogen Short Form 12 (SF_12) wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vergangenen Woche in den Kategorien körperliche und seelische Gesundheit erhoben.

Der Fragebogen wurde durch Auswahl von 12 Fragen aus dem ursprünglich 36 Fragen umfassenden Short form 36 (SF_36) erstellt [157], beide Fragebögen wurden für den amerikanischen Sprachraum entwickelt und dort an der gesunden Normalbevölkerung sowie verschiedenen Patientengruppen validiert [158,159]. Der kürzere SF_12 liefert Ergebnisse, die mit der ausführlicheren Form gut vergleichbar sind und eine ähnlich hohe Validität aufweisen [160]. Auch in einer Übersichtsarbeit mit neun europäischen Ländern ergibt sich eine hohe Validität und gute Vergleichbarkeit zum SF_36 [161]. In einer Stichprobe mit 2453 gesunden Probanden aus Deutschland fanden sich Werte von 49,6 für die körperliche Gesundheit und 52,3 für die seelische Gesundheit [161].

Es werden Fragen zu körperlichen Funktionen wie das Erledigen alltäglicher Aufgaben sowie Fragen zum seelischen Befinden und zur Stimmung gestellt. Die Antwortmöglichkeiten variieren von dichotomen Fragen (ja/nein) bis zu sechsstufigen Likert-Skalen (trifft immer/trifft nie zu). In die Berechnung der zwei Summenwerte für die Komponenten körperliche Verfassung (physical component score – PCS) und psychisches Befinden (mental component score – MCS) werden jeweils alle 12 Fragen einbezogen, jedoch mit unterschiedlicher Wichtung. Jeder Antwortmöglichkeit wird eine gewichtete Variable zugewiesen wird. Die Summe der Variablen wird zu einem Standardwert addiert, welcher dem Durchschnittswert in der US-Bevölkerung entspricht [162]. Ein hoher Wert entspricht dabei einer hohen Lebensqualität. Mit den folgenden Formeln werden die Summenscores gebildet:

$$\begin{aligned} \text{PCS} = & (\text{SF12_01} + \text{SF12_02} + \text{SF12_03} + \text{SF12_04} + \text{SF12_05} + \text{SF12_06} \\ & + \text{SF12_07} + \text{SF12_08} + \text{SF12_09} + \text{SF12_10} + \text{SF12_11} + \text{SF12_12}) \\ & + 56,57706 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{MCS} = & (\text{SF12_01} + \text{SF12_02} + \text{SF12_03} + \text{SF12_04} + \text{SF12_05} + \text{SF12_06} \\ & + \text{SF12_07} + \text{SF12_08} + \text{SF12_09} + \text{SF12_10} + \text{SF12_11} + \text{SF12_12}) \\ & + 60,75781 \end{aligned}$$

Die Variablen für die Antwortmöglichkeiten sind in Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4: SF_12, Zuordnung der Variablen zu den Antwortmöglichkeiten der einzelnen Fragen und Standardwerte für die Kategorien PCS und MCS [162]

		Gewichtung körperlicher Faktor (PCS)	Gewichtung psychischer Faktor (MCS)
Wie würden Sie ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?			
SF12_01	5 schlecht	-8,37399	-1,71175
	4 weniger gut	-5,56461	-0,16891
	3 gut	-3,02396	0,03482
	2 sehr gut	-1,31872	-0,06064
	1 ausgezeichnet	0	0
Einschränkung bei mittelschweren Tätigkeiten			
SF12_02	1 stark eingeschränkt	-7,23216	3,93115
	2 etwas	-3,45555	1,8684
	3 überhaupt nicht	0	0
Mehrere Treppenabsätze steigen			
SF12_03	1 stark eingeschränkt	-6,24397	2,68282
	2 etwas	-2,73557	1,43103
	3 überhaupt nicht	0	0
Ich habe weniger geschafft als ich wollte (aufgrund körperlicher Gesundheit)			
SF12_04	1 ja	-4,61617	1,4406
	2 nein	0	0
Ich konnte nur bestimmte Dinge tun			
SF12_05	1 ja	-5,51747	1,66968
	2 nein	0	0
Ich habe weniger geschafft als ich wollte (aufgrund seelischer Gesundheit)			
SF12_06	1 ja	3,04365	-6,82672
	2 nein	0	0
Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten			
SF12_07	1 ja	2,32091	-5,69921
	2 nein	0	0
Schmerzen haben mich bei der Ausübung meiner Tätigkeiten zuhause behindert			
SF12_08	5 sehr	-11,25544	1,48619
	4 ziemlich	-8,38063	1,76691
	3 mäßig	-6,50522	1,49384
	2 ein bisschen	-3,8013	0,90384
	1 überhaupt nicht	0	0
Ich war ruhig und gelassen			
SF12_09	6 nie	3,46638	-10,19085
	5 selten	2,90426	-7,92717
	4 manchmal	2,37241	-6,31121
	3 ziemlich oft	1,36689	-4,09842
	2 meistens	0,66514	-1,94949
	1 immer	0	0
Ich war voller Energie			
SF12_10	6 nie	-2,44706	-6,02409
	5 selten	-2,02168	-4,88962
	4 manchmal	-1,6185	-3,29805
	3 ziemlich oft	-1,14387	-1,65178
	2 meistens	-0,42251	-0,92057
	1 immer	0	0
Ich war entmutigt und traurig			
SF12_11	1 immer	4,61446	-16,15395
	2 meistens	3,41593	-10,77911
	3 ziemlich oft	2,34247	-8,09914
	4 manchmal	1,28044	-4,59055
	5 selten	0,41188	-1,95934
	6 nie	0	0
Einschränkung der sozialen Kontakte aufgrund der Gesundheit			
SF12_12	1 immer	-0,33682	-6,29724
	2 meistens	-0,94342	-8,26066
	3 manchmal	-0,18043	-5,63286
	4 selten	0,11038	-3,13896
	5 nie	0	0
Standardwert		50,57706	60,75781

3.4.8 ACSA Thermometer – Visuelle Skala zur Lebensqualität

Das ACSA Thermometer (Anamnestic Comparative Self-Assessment) zeigt eine visuelle Skala von -5 bis +5 mit dem Wert Null in der Mitte. Die Patienten werden aufgefordert, ihre derzeitige Lebensqualität mit der schönsten und der schlimmsten Zeit in Ihrem Leben zu vergleichen. Die schlimmste Zeit entspricht der Zahl -5 auf der Skala, die schönste Zeit entspricht der Zahl +5. Es handelt sich um ein sehr einfach und schnell auszufüllendes Instrument, durch die Einbeziehung der individuellen Lebenserfahrungen des Patienten in die Frage nach der aktuellen Lebensqualität wird aber dennoch eine hohe Sensitivität erreicht [163,164].

Die Skala stellt sich wie folgt dar:

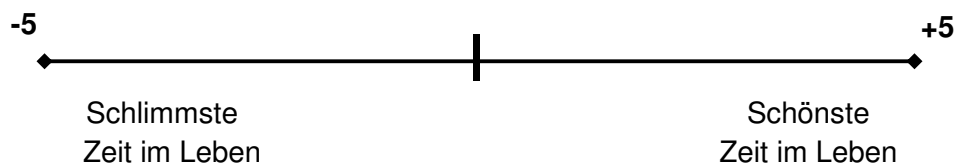


Abbildung 7: ACSA-Thermometer, Skala zum Ankreuzen

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und die Erstellung der Graphiken erfolgte mit der Statistiksoftware GraphPad Prism® Version 7.00.

Für alle Datenreihen wurden Tests auf Normalverteilung nach D'Agostino-Pearson und nach Shapiro-Wilk durchgeführt. Bei normalverteilten Messwerten wurde der Vergleich der vier Gruppen mit dem Ordinary One-way Anova Test durchgeführt und die folgende Einzelauswertung zwischen den Gruppen mit Tukey's multiple comparison Test. Bei nicht normalverteilten Werten in einer oder mehreren der vier Gruppen wurde die Auswertung mit dem Kruskal-Wallis Test und der anschließende Einzelvergleich mit Dunn's Multiple comparison Test vorgenommen.

Um zusätzlich eine Aussage über Unterschiede zwischen jeweils zwei Gruppen zu erhalten, wurde teilweise ein zweiseitiger Test durchgeführt. Bei normalverteilten Daten in beiden Messreihen wurde der Unpaired-t-Test angewendet, bei nicht normalverteilten Werten in einer oder beiden Messreihen der Mann-Whitney Test.

Bei allen Auswertungen wurde ein p-Wert von $<0,05$ als signifikant gewertet, damit liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit bei 5%.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Stichprobe

Von 34 Melanompatienten wurden Blutproben entnommen und die Erhebung der subjektiven Belastung mittels Fragebogen durchgeführt. Von den 34 Patienten wurden nach dem voraus gegangenen Screening 17 Patienten der Gruppe ohne psychoonkologischen Betreuungsbedarf zugeordnet (MM Patienten NPO) und 17 Patienten der Gruppe mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf (MM Patienten PO). Zusätzlich lagen Daten von zwei Vergleichsgruppen aus 16 Patienten mit der Diagnose mittelgradige depressive Episode (Patienten DE) und 16 Patienten mit der Diagnose rezidivierende depressive Episoden (Patienten RDE) vor.

Die vier Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant bezüglich des Altersdurchschnitts, dieser liegt jedoch in allen Gruppen etwas niedriger als das mittlere Alter bei Diagnose eines Malignen Melanoms, das in Deutschland für Männer 67 Jahre und für Frauen 59 Jahre beträgt. Patienten über 65 Jahre wurden von der Teilnahme ausgeschlossen, um bei der Bestimmung der Laborwerte vergleichbare Bedingungen zu schaffen. Unter den Patienten mit depressiver Erkrankung wurden daher ebenfalls jüngere Patienten ausgewählt, um eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Auch bei der Auswahl von Frauen und Männern wurde bei der Auswahl der depressiven Patienten darauf geachtet, dass die Geschlechterverteilung vergleichbar zu den Melanompatienten ausfällt.

Auch bezüglich Body Mass Index, Anzahl der Kinder und Schulabschluss besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen. Die Patienten mit depressiver Erkrankung teilen sich im Durchschnitt mit mehr Personen einen Haushalt, ein deutlicher Unterschied zeigt sich auch bei der Erwerbstätigkeit, die Patienten mit Melanom arbeiten im Mittel mehr Stunden pro Woche als die Patienten mit depressiver Erkrankung. Diese Werte sind jedoch nur ungefähre Angaben, da von den Patienten mit depressiver Erkrankung nur Angaben vorlagen, ob sie Voll- oder Teilzeit arbeiten.

Um das Gesundheitsverhalten der Patienten einschätzen zu können, wurde bei den Melanompatienten außerdem erhoben, wie viel Kaffee pro Tag konsumiert wird und wie viele Stunden sie pro Woche Sport treiben, hier gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Von den Patienten mit depressiver Erkrankung liegen hierzu keine Angaben vor.

Die Eigenschaften der vier Studiengruppen sind als Mittelwerte in Tabelle 5 dargestellt. Die einzelnen Merkmale der Studienteilnehmer finden sich im Anhang 1 in den Tabellen 41,42,43 und 46.

Ergebnisse

Tabelle 5: Eigenschaften der Studienteilnehmer

	Pat. MM NPO		Pat. MM PO		Pat. DE		Pat. RDE		
	n=17 (w 10, m 7)		n=17 (w 12, m5)		n=16 (w 12, m 4)		n=16 (w 11, m 5)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	p
Alter	50,47	8,02	45,88	11,74	45,81	9,46	47,69	7,14	0,43
BMI	26,25	5,20	25,73	4,67	25,45	3,95	28,34	5,94	0,39
Anzahl Personen mit im Haushalt	1,59	0,80	1,53	1,07	2,31	1,66	2,44	0,89	0,03*
Anzahl Kinder	1,47	0,80	1,41	1,33	1,63	1,54	1,63	0,96	0,93
Höchster Schulabschluss ¹	3,12	0,93	3,82	1,13	3,19	1,05	3,06	1,12	0,16
Arbeit Std./Woche ²	33,00	17,30	34,50	16,40	20,00	17,90	12,50	17,30	0,003**
Kaffee (Tassen/Tag)	2,47	1,91	3,12	1,87	-	-	-	-	0,33
Sport (Std./Woche)	1,44	1,63	1,41	2,45	-	-	-	-	0,47

BMI: Body Mass Index

1: Schulabschluss von 1 (kein Abschluss) bis 5 (Hochschulabschluss)

2: Halbtagsarbeit 20 Std., Vollzeit 40 Std

* Signifikanz mit *p<0,05, **p<0,001

Die beiden Gruppen der Melanompatienten unterscheiden sich nicht signifikant bezüglich des Stadiums des Melanoms nach AJCC, Breslow-Index und Clark-Level, es gibt jedoch eine Tendenz zu höheren Werten aller drei Merkmale in der Gruppe PO. Am häufigsten ist in beiden Gruppen das Melanom im Stadium T1a vertreten, in der Gruppe PO liegen höhere Tumorstadien etwas häufiger vor. Die Eigenschaften der Melanome in beiden Gruppen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Stadium des Melanoms nach AJCC, Breslow-Index, Clark-Level und Häufigkeit der Tumorstadien in den Gruppen NPO und PO

	Pat. MM NPO						Pat. MM PO						P
	<i>n=17</i> <i>(w 10, m 7)</i>						<i>n=17</i> <i>(w 12, m 7)</i>						
	Mean		SD				Mean		SD				
Stadium AJCC	1,18		0,62				1,65		1,08				0,12
Breslow	0,69		0,53				1,06		1,06				0,38
Clark Level	2,35		0,97				2,65		1,03				0,43
TNM-Stadium	Tis ¹	T1a	T1b	T2a	T3a	T4	Tis	T1a	T1b	T2a	T3b	T4a	
Häufigkeit	1	13	1	1	1	0	2	6	3	4	1	1	

1: Tis = Carcinoma in situ

4.2 Ergebnisse der Parameter im Serum

Es wurden von allen Studienteilnehmern aus den Serumproben die Parameter Cortisol, BDNF und SLURP1 bestimmt. Eine Aufstellung der einzelnen Messergebnisse findet sich im Anhang 1 in Tabelle 44.

4.2.1 Cortisol im Serum

Bei den Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf wurde für Cortisol ein Mittelwert von 104,93 ng/ml (SD $\pm 27,08$) ermittelt, bei den Melanompatienten mit Betreuungsbedarf liegt der Mittelwert mit 101,62 ng/ml (SD $\pm 38,71$) etwas niedriger, bei Patienten mit depressiver Episode und mit rezidivierenden depressiven Episoden wurden mit Mittelwerten von 116,78 ng/ml (SD $\pm 30,73$) und 117,60 ng/ml (SD $\pm 42,64$) etwas höhere Werte gemessen. Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Ergebnisse der Tests auf Normalverteilung der vier Gruppen sind in Tabelle 7 dargestellt. In Abbildung 8 sind die einzelnen Messwerte aller vier Patientengruppen mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung dargestellt.

Tabelle 7: Cortisol

Mittelwerte, Standardabweichungen und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppe	Anzahl	Mean [ng/ml]	SD	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk
MM Patienten NPO	17	104,93	27,08	0,4305	0,5408
MM Patienten PO	17	101,62	38,71	0,0021*	0,0072*
Patienten DE	16	116,78	30,73	0,1234	0,1075
Patienten RDE	16	117,60	42,64	0,0187*	0,0463*

* $\alpha < 0,05$: keine Normalverteilung

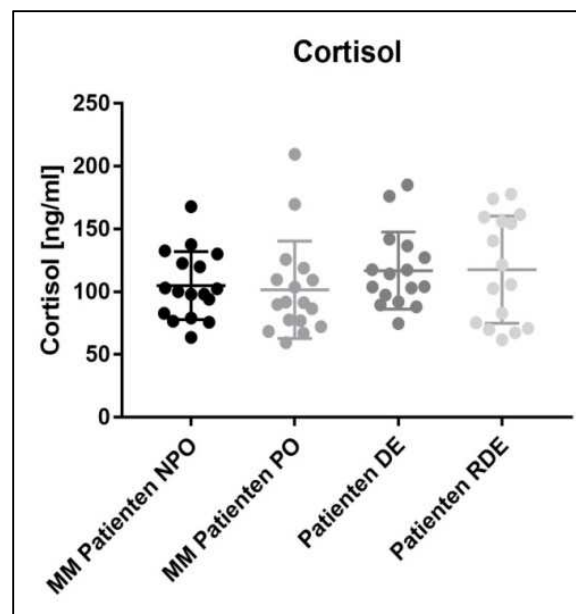


Abbildung 8: Ergebnisse der Cortisolmessungen in den vier Gruppen.

Darstellung der einzelnen Messwerte mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

Ergebnisse

Die Varianzanalyse mittels One-way ANOVA ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den vier Patientengruppen ($p=0,3667$). Auch ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen aus Melanompatienten mit dem Mann-Whitney-Test ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Betreuungsbedarf ($p=0,4083$).

Die Rangunterschiede zwischen jeweils zwei der vier Gruppen sowie die p-Werte der Mehrfaktorenanalyse (Dunn's multiple comparison-Test) und des Mann-Whitney-Tests sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Cortisol

Rangunterschiede, p-Werte für Vergleich aller vier Gruppen mit Dunn's multiple comparison-Test und Vergleich zwischen den beiden Gruppen aus Melanompatienten mit dem Mann-Whitney-Test

	Mean rank difference	p-Wert (Dunn's multiple comparison)	p-Wert (Mann-Whitney)
MM Pat. NPO vs. MM Pat. PO	4,35	>0,999	0,4083
MM Pat. NPO vs. Patienten DE	-6,75	>0,999	-
MM Pat. NPO vs. Patienten RDE	-4,06	>0,999	-
MM Pat. PO vs. Patienten DE	-11,10	0,581	-
MM Pat. PO vs. Patienten RDE	-8,42	>0,999	-
Patienten DE vs. Patienten RDE	2,69	>0,999	-

Die Hypothese, dass Melanompatienten mit Betreuungsbedarf niedrigere Cortisolwerte aufweisen als Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf, muss daher abgelehnt werden. Die Hypothese, dass depressive Patienten niedrigere Cortisolspiegel aufweisen als Melanompatienten, muss ebenfalls abgelehnt werden.

Es ist lediglich eine leichte Tendenz zu höheren Cortisolwerten in beiden Gruppen aus depressiven Patienten sichtbar, so dass möglicherweise bei einer Untersuchung mit größeren Gruppen noch deutlichere Unterschiede sichtbar würden.

4.2.2 BDNF im Serum

Bei der Messung von BDNF im Serum ergab sich der höchste Mittelwert bei Patienten mit depressiver Episode (45,50 ng/ml), gefolgt von Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden. Melanompatienten weisen im Mittel niedrigere BDNF-Werte auf als die depressiven Patienten beider Gruppen. Die Mittelwerte der BDNF-Messungen und die Standardabweichungen sowie die Tests auf Normalverteilung sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: BDNF

Mittelwerte und Standardabweichungen und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppe	Anzahl	Mean [ng/ml]	SD	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk
MM Patienten NPO	17	29,86	13,56	0,4280	0,2147
MM Patienten PO	17	32,38	13,72	0,3419	0,5082
Patienten DE	16	45,50	15,80	0,3329	0,0482*
Patienten RDE	16	39,12	13,94	0,2127	0,4942

* $\alpha < 0,05$: keine Normalverteilung

In Abbildung 9 sind die einzelnen Serumwerte aller vier Patientengruppen mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung dargestellt.

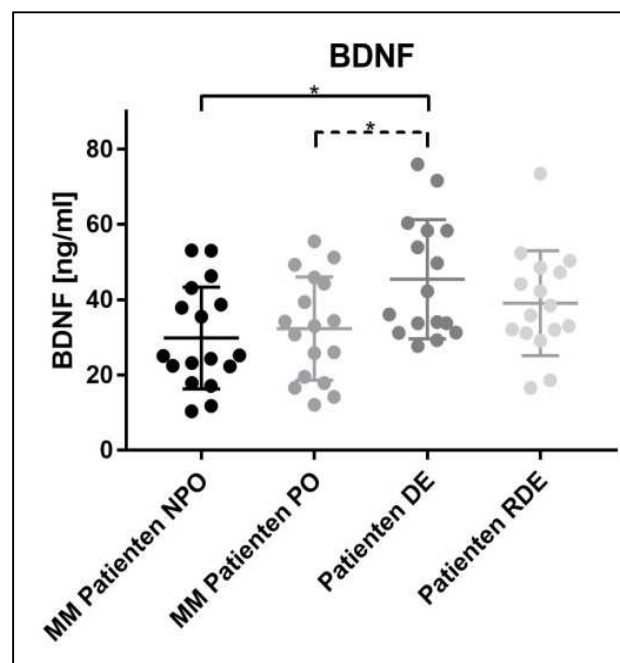


Abbildung 9: Ergebnisse der BDNF-Messungen in den vier Gruppen.

Darstellung der einzelnen Messwerte mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

* Signifikanz $< 0,05$, ** Signifikanz $< 0,01$, *** Signifikanz $< 0,001$, **** Signifikanz $< 0,0001$

Ergebnisse

In der Varianzanalyse mittels Kruskal-Wallis-Test ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen ($p=0,0305$), in der folgenden Einzelauswertung mittels Dunn's multiple comparison-Test ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf (PO) und Patienten mit depressiver Episode (DE) ($p=0,0367$).

Da in der Gruppe MM Patienten PO einen deutlich niedrigeren Mittelwert gefunden wurde als bei Patienten DE, wurde zusätzlich ein Einzelvergleich mit dem Mann-Whitney-Test durchgeführt. Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,0300$).

Die Rangunterschiede zwischen jeweils zwei der vier Gruppen sowie die p-Werte der Mehrfaktorenanalyse (Dunn's multiple comparison-Test) und des Mann-Whitney-Tests sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: BDNF

Rangunterschiede, p-Werte für Vergleich aller vier Gruppen mit Dunn's multiple comparison-Test und Vergleich zwischen MM Pat. PO und Patienten DE mit dem Mann-Whitney-Test

	Mean rank difference	p-Wert (Dunn's multiple comparison)	p-Wert (Mann-Whitney)
MM Pat. NPO vs. MM Pat. PO	-3,77	>0,999	-
MM Pat. NPO vs. Patienten DE	-18,33	0,037*	-
MM Pat. NPO vs. Patienten RDE	-11,40	0,530	-
MM Pat. PO vs. Patienten DE	-14,57	0,176	0,0300*
MM Pat. PO vs. Patienten RDE	-7,63	>0,999	-
Patienten DE vs. Patienten RDE	6,94	>0,999	-

* Signifikanz $<0,05$

Anhand der vorliegenden Literatur wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei depressiven Patienten sowie bei Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf erniedrigte BDNF-Werte vorliegen.

Diese Annahme konnte nicht bestätigt werden. Sowohl die Hypothese, dass Melanompatienten mit Betreuungsbedarf niedrigere BDNF-Werte aufweisen als Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf als auch die Hypothese, dass depressive Patienten niedrigere BDNF-Werte aufweisen als Melanompatienten, muss verworfen werden.

Es zeigen sich im Gegensatz dazu bei Patienten mit depressiver Episode signifikant höhere BDNF-Werte im Vergleich zu Melanompatienten.

4.2.3 SLURP1 im Serum

Die Mittelwerte der SLURP1-Konzentrationen liegen bei Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf etwas höher als bei Melanompatienten mit Betreuungsbedarf. Beide Gruppen aus Melanompatienten weisen mit 2,00 ng/ml und 1,48 ng/ml im Mittel niedrigere SLURP1-Konzentrationen auf als Patienten mit depressiver Episode (3,01 ng/ml) und Patienten mit rezidivierender depressiver Störung (3,48 ng/ml).

Zum Vergleich konnten außerdem SLURP1-Werte von 52 gesunden Kontrollpersonen mit einem durchschnittlichen Alter von 32 Jahren herangezogen werden. Die gesunden Kontrollpersonen (Healthy controls, HC) zeigten im Mittel mit 7,37 ng/ml deutlich höhere Werte als die Melanompatienten und die depressiven Patienten.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der SLURP1-Messungen sowie die Tests auf Normalverteilung in allen fünf Gruppen sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: SLURP1

Mittelwerte, Standardabweichungen und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppe	Anzahl	Mean (ng/ml)	SD	D'Agostino- Pearson	Shapiro- Wilk
MM Patienten NPO	17	2,00	1,96	0,0087*	0,0029*
MM Patienten PO	17	1,48	1,46	0,1245	0,0010*
Patienten DE	16	3,01	2,26	0,1486	0,1414
Patienten RDE	16	3,48	2,89	0,1863	0,0402*
Gesunde Kontrollen HC	52	7,37	5,37	0,0378*	0,0061*

*alpha<0,05: keine Normalverteilung

Ergebnisse

Abbildung 10 zeigt die einzelnen Messwerte für SLURP1 mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

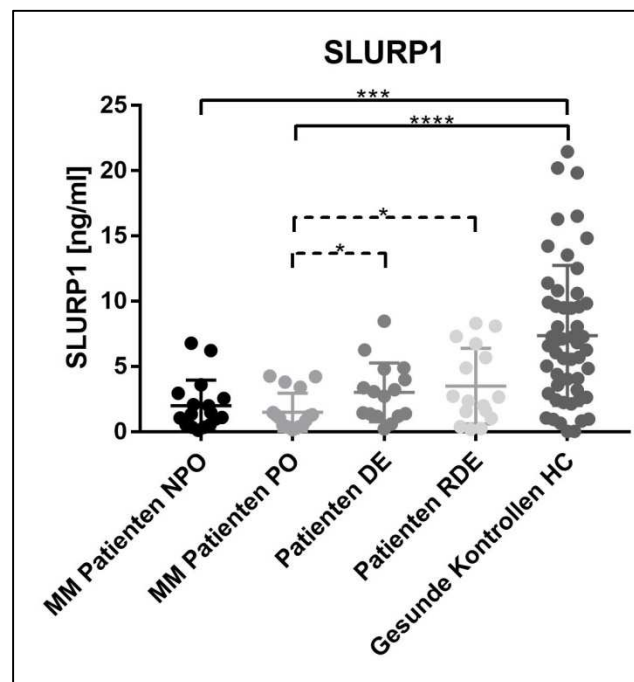


Abbildung 10: Ergebnisse der SLURP1-Messungen in den vier Gruppen und bei gesunden Kontrollen.

Darstellung der einzelnen Messwerte mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

*Signifikanz $<0,05$, ** Signifikanz $<0,01$, *** Signifikanz $<0,001$, **** Signifikanz $<0,0001$.

Die Varianzanalyse mittels Kruskal-Wallis-Test ergibt einen hoch-signifikanten Unterschied zwischen den fünf Gruppen ($p < 0,0001$). Die Einzelauswertung mittels Dunn's Multiple-comparison-Test ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen Melanompatienten NPO und Gesunden Kontrollen sowie zwischen Melanompatienten PO und Gesunden Kontrollen.

Da jedoch auffällt, dass Melanompatienten im Mittel auch niedrigere SLURP1-Konzentrationen aufweisen als depressive Patienten, wurden zusätzlich Einzelvergleiche zwischen den Melanompatienten und beiden Gruppen aus depressiven Patienten durchgeführt. Dazu wurde der Mann-Whitney-Test verwendet.

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen aus Melanompatienten ist nicht signifikant, die Melanompatienten mit Betreuungsbedarf weisen jedoch signifikant niedrigere Werte im Vergleich mit beiden Gruppen aus depressiven Patienten auf.

Ergebnisse

Die Rangunterschiede zwischen den Mittelwerten von jeweils zwei Gruppen sowie die p-Werte für Dunn's multiple comparison-Test und für den Mann-Whitney-Test sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: SLURP1

Rangunterschiede, p-Werte für Vergleich der fünf Patientengruppen mit Dunn's multiple comparison-Test und Vergleich zwischen jeweils zwei Gruppen mit dem Mann-Whitney-Test

Patientengruppen	Mean rank difference	p-Wert (Dunn's multiple comparison)	p-Wert (Mann-Whitney)
MM Pat. NPO vs. MM Pat. PO	6,647	>0,999	0,3990
MM Pat. NPO vs. Patienten DE	-14,092	>0,999	0,1017
MM Pat. NPO vs. Patienten RDE	-16,092	>0,999	0,1463
MM Pat. NPO vs. Gesunde Kontr. HC	-40,606	0,0002***	-
MM Pat. PO vs. Patienten DE	-20,739	0,818	0,0279*
MM Pat. PO vs. Patienten RDE	-22,739	0,563	0,0371*
MM Pat. PO vs. Gesunde Kontr. HC	-47,253	<0,0001****	-
Patienten DE vs. Patienten RDE	-2,00	>0,999	-
Patienten DE vs. Gesunde Kontr. HC	-26,514	0,067	-
Patienten RDE vs. Gesunde Kontr. HC	-24,514	0,122	-

* Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,01, *** Signifikanz <0,001, **** Signifikanz < 0,0001

Die Hypothese, dass Melanompatienten mit Betreuungsbedarf niedrigere SLURP1-Werte aufweisen als Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf, muss abgelehnt werden.

Melanompatienten mit und ohne Betreuungsbedarf weisen jedoch signifikant niedrigere SLURP-Werte auf als gesunde Probanden. Im Einzelvergleich weisen Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf auch niedrigere SLURP-Werte auf als Patienten mit depressiver Episode und als Patienten mit rezidivierender depressiver Störung.

Damit wurde hier zum ersten Mal gezeigt, dass Melanompatienten niedrigere SLURP1-Werte aufweisen als gesunde Kontrollpersonen. Auch im Vergleich mit Patienten mit Depression weisen Melanompatienten mit und ohne Betreuungsbedarf niedrigere SLURP1-Konzentrationen auf.

4.3 Ergebnisse der Selbstbeurteilungsinstrumente

An den Patienten aller vier Studiengruppen wurden die Selbstbeurteilungsinstrumente Perceived Stress Questionnaire (PSQ), Impact of Event Scale (IES), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), das Angstinventar STAI-X und der Short Form Fragebogen (SF-12) erhoben.

Von den Melanompatienten beider Gruppen wurden zusätzlich die Instrumente EORTC QLQ-C30 und das ACSA-Thermometer ausgefüllt.

Die einzelnen Ergebnisse der Patienten sind im Anhang 1 in Tabelle 45 aufgeführt.

4.3.1 Perceived Stress Questionnaire PSQ

Der Perceived Stress Questionnaire gibt die Belastung mit Stress innerhalb der vergangenen vier Wochen wieder, es wird also akuter Stress im Leben der Patienten gemessen. Es wurden Auswertungen in den Kategorien Sorgen, Anspannung, Freude und Anforderungen und Stress Gesamt durchgeführt.

4.3.1.1 PSQ Gesamtauswertung

In der Gesamtauswertung des PSQ weisen Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf einen niedrigeren Mittelwert auf als Melanompatienten mit Betreuungsbedarf und als depressive Patienten. Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Tests auf Normalverteilung in den vier Gruppen sind in Tabelle 13 dargestellt. In Abbildung 11 sind die einzelnen Messwerte mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung dargestellt.

Tabelle 13: PSQ Gesamt

Mittelwerte, Standardabweichungen und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppen	Anzahl	MW	SD	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk
MM Patienten NPO	17	34,90	22,72	0,4736	0,4671
MM Patienten PO	17	53,33	15,90	0,8340	0,9607
Patienten DE	16	64,48	19,08	0,6519	0,5774
Patienten RDE	16	66,46	17,24	0,4451	0,3423

MW Mittelwert, SD Standardabweichung

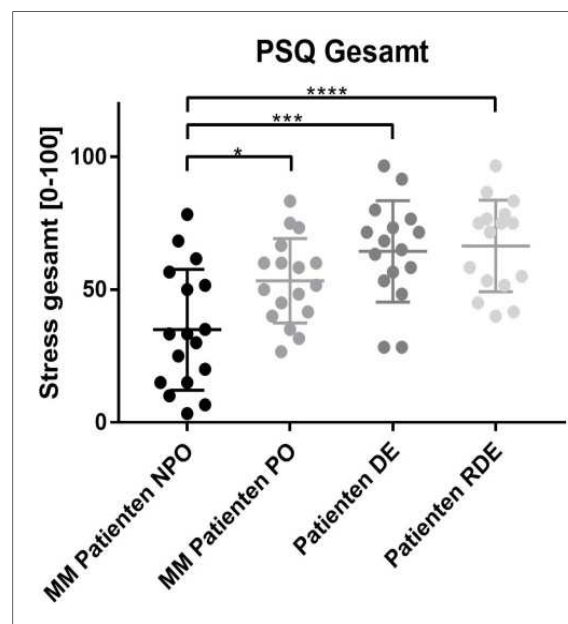


Abbildung 11: PSQ Gesamt

Messwerte der vier Gruppen mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

* Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,01, *** Signifikanz <0,001, **** Signifikanz < 0,0001

Ergebnisse

Beim Vergleich aller vier Gruppen ergibt sich im Ordinary one-way Anova-Test für normalverteilte Stichproben ein hochsignifikanter Unterschied mit $p < 0,0001$. In der Varianzanalyse mittels Tukey's multiple comparison-Test zeigen sich signifikant niedrigere Werte für Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf im Vergleich zu Melanompatienten mit Betreuungsbedarf sowie signifikant niedrigere Werte für Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf im Vergleich zu Patienten mit depressiver Episode und zu Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden. Die Rangunterschiede zwischen den vier Gruppen und die p-Werte der Varianzanalyse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: PSQ Gesamt

Rangunterschiede, p-Werte im Vergleich der vier Gruppen

	Mean rank difference	p-Wert (Tukey's multiple comparison)
MM Patienten NPO vs. MM Patienten PO	-18,432	0,0304*
MM Patienten NPO vs. Patienten DE	-29,577	0,0002***
MM Patienten NPO vs. Patienten RDE	-31,557	<0,0001****
MM Patienten PO vs. Patienten DE	-11,145	0,338
MM Patienten PO vs. Patienten RDE	-13,125	0,203
Patienten DE vs. Patienten RDE	-1,980	0,991

MW Mittelwert, * Signifikanz $< 0,05$, *** Signifikanz $< 0,001$, **** Signifikanz $< 0,0001$

Damit konnte die Hypothese bestätigt werden, dass Melanompatienten mit einem negativen Testergebnis für psychoonkologischen Betreuungsbedarf eine niedrigere Stressbelastung aufweisen als Melanompatienten mit positivem Testergebnis. Auch die Hypothese, dass Melanompatienten ohne psychoonkologischen Betreuungsbedarf im PSQ eine niedrigere Stressbelastung aufweisen als depressive Patienten, konnte bestätigt werden. Der Mittelwert in der Gruppe der Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf liegt mit 34,90 nur geringfügig höher als der Wert von 32, der für die Normalbevölkerung beschrieben wurde [134].

Wir hatten allerdings angenommen, dass die depressiven Patienten deutlich höhere Werte für die Belastung mit Stress aufweisen als die Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf. Diese Hypothese muss verworfen werden.

4.3.1.2 PSQ Sorgen

In der Kategorie Sorgen des PSQ zeigen sich etwa die gleichen Unterschiede in den Mittelwerten der vier Patientengruppen wie in der Gesamtauswertung. Die Melanompatienten PO geben im Mittel weniger Sorgen an als die Melanompatienten NPO, beide Gruppen mit Melanompatienten weisen niedrigere Mittelwerte auf als die depressiven Patienten.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Tests auf Normalverteilung in den vier Gruppen sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: PSQ Sorgen

Mittelwerte, Standardabweichungen und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppen	Anzahl	MW	SD	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk
MM Patienten NPO	17	24,88	20,03	0,2738	0,1430
MM Patienten PO	17	45,88	16,48	0,9199	0,8761
Patienten DE	16	58,75	27,13	0,5246	0,2670
Patienten RDE	16	67,08	27,05	0,1270	0,0118*

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, n Anzahl der Patienten, * alpha<0,05: keine Normalverteilung

In Abbildung 12 sind die einzelnen Messwerte mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung graphisch dargestellt.

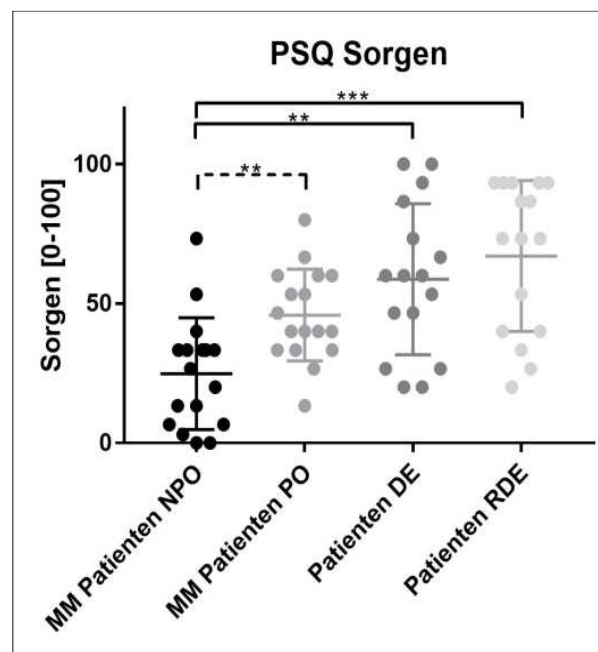


Abbildung 12: PSQ Kategorie Sorgen

Einzelne Ergebnisse in den vier Gruppen mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

* Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,01, *** Signifikanz <0,001, **** Signifikanz < 0,0001

Ergebnisse

Im Vergleich aller vier Gruppen, durchgeführt mit dem Kruskal-Wallis-Test, ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,0001$). Im anschließenden Einzelvergleich mit Dunn's multiple comparison-Test ergeben sich signifikant niedrigere Werte für Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf im Vergleich zu Patienten mit depressiver Episode und im Vergleich zu Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden. Im Einzelvergleich, durchgeführt mit dem Unpaired t-Test, ergibt sich auch zwischen den beiden Gruppen mit Melanompatienten ein signifikanter Unterschied.

Die Differenzen der Mittelwerte und die p-Werte zwischen den Gruppen sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: PSQ Sorgen

Rangunterschiede, p-Werte im Vergleich der vier Gruppen und im Vergleich Melanompatienten NPO und PO

	Mean rank difference	p-Wert (Dunn's multiple comparison)	p-Wert (Unpaired t-Test)
MM Patienten NPO vs. MM Patienten PO	-16,029	0,087	0,0021**
MM Patienten NPO vs. Patienten DE	-23,425	0,003**	-
MM Patienten NPO vs. Patienten RDE	-28,456	0,0001***	-
MM Patienten PO vs. Patienten DE	-7,395	<0,999	-
MM Patienten PO vs. Patienten RDE	-12,426	0,373	-
Patienten DE vs. Patienten RDE	-5,031	<0,999	-

MW Mittelwert, * Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,005, *** Signifikanz <0,0005, **** Signifikanz < 0,0001

Die Hypothese, dass Melanompatienten mit negativem Testergebnis für psychoonkologischen Betreuungsbedarf weniger unter Sorgen leiden als Patienten mit positivem Testergebnis, konnte bestätigt werden. Auch die Hypothese, dass Melanompatienten ohne psychoonkologischen Betreuungsbedarf weniger unter Sorgen leiden als depressive Patienten, konnte bestätigt werden.

Wie bei der Gesamtauswertung des PSQ kann man auch hier feststellen, dass die Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf nicht signifikant weniger unter Sorgen leiden als die depressiven Patienten.

4.3.1.3 PSQ Anspannung

Auch in der Subskala Anspannung des PSQ zeigt sich die gleiche Tendenz zwischen den Mittelwerten der vier Patientengruppen mit den niedrigsten Werten in der Gruppe der Melanompatienten NPO.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Tests auf Normalverteilung sind in Tabelle 17 dargestellt. Abbildung 13 zeigt die einzelnen Messwerte mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

Tabelle 17: PSQ Anspannung

Mittelwerte, Standardabweichungen und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppen	Anzahl	MW	SD	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk
MM Patienten NPO	17	38,82	29,08	0,6235	0,5162
MM Patienten PO	17	53,72	19,79	0,4743	0,6998
Patienten DE	16	76,25	13,55	0,8426	0,4765
Patienten RDE	16	70,42	19,16	0,5165	0,4074

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, n Anzahl der Patienten, * alpha<0,05: keine Normalverteilung

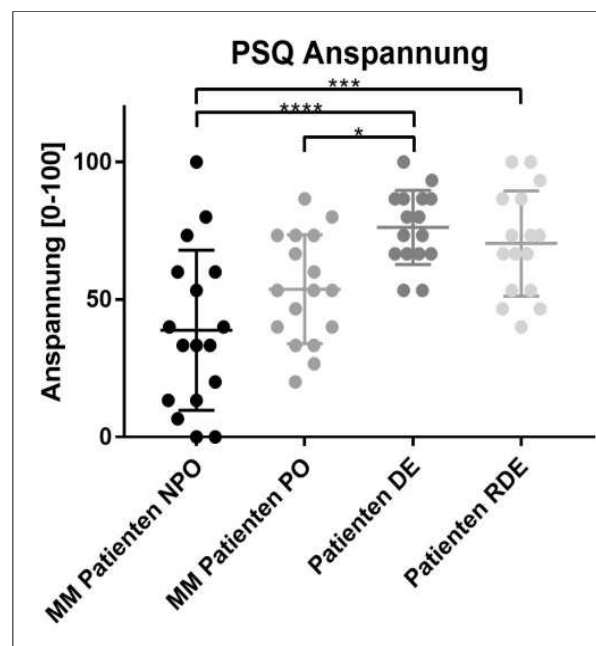


Abbildung 13: PSQ Kategorie Anspannung

Einzelne Messwerte in den vier Gruppen mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

* Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,01, *** Signifikanz <0,001, **** Signifikanz < 0,0001

Ergebnisse

Im Vergleich aller vier Gruppen, durchgeführt mit dem One-way Anova-Test, ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,0001$. Die Einzelauswertung, durchgeführt mit Tukey's multiple comparison Test, ergibt signifikant niedrigere Werte für Anspannung in der Gruppe der Melanompatienten mit Betreuungsbedarf im Vergleich zu Patienten mit depressiver Episode. Außerdem zeigen Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf im Vergleich zu Patienten mit depressiver Episode und im Vergleich zu Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden signifikant niedrigere Werte.

Im Unterschied zur Gesamtauswertung des PSQ und zu den Kategorien Freude und Sorgen ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Melanompatienten mit und ohne Betreuungsbedarf.

In Tabelle 18 sind die Differenzen zwischen den Mittelwerten der einzelnen Gruppen sowie die p-Werte dargestellt.

Tabelle 18: PSQ Anspannung

Differenzen der Mittelwerte, p-Werte im Vergleich der vier Gruppen und im Vergleich Melanompatienten NPO und PO

	Differenz MW	p-Wert (Tukey's multiple comparison)	p-Wert (Unpaired t-Test)
MM Patienten NPO vs. MM Patienten PO	-14,902	0,184	0,0903
MM Patienten NPO vs. Patienten DE	-37,428	<0,0001****	
MM Patienten NPO vs. Patienten RDE	-31,595	0,0004***	
MM Patienten PO vs. Patienten DE	-22,526	0,018*	
MM Patienten PO vs. Patienten RDE	-16,692	0,121	
Patienten DE vs. Patienten RDE	5,834	0,865	

MW Mittelwert, * Signifikanz $< 0,05$, ** Signifikanz $< 0,005$, *** Signifikanz $< 0,0005$, **** Signifikanz $< 0,0001$

Damit kann die Hypothese, dass Melanompatienten mit negativem Testergebnis für psychoonkologischen Betreuungsbedarf weniger unter Anspannung leiden als depressive Patienten, bestätigt werden. Die Hypothese, dass Melanompatienten mit negativem Testergebnis für psychoonkologischen Betreuungsbedarf weniger unter Anspannung leiden als Melanompatienten mit positivem Testergebnis konnte nicht bestätigt werden.

4.3.1.4 PSQ Freude

Die höchsten Werte für Freude wurden von den Melanompatienten der Gruppe NPO angegeben. Mit deutlichem Abstand folgen die Melanompatienten PO, die depressiven Patienten liegen im Mittel noch niedriger.

Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Tests auf Normalverteilung in den vier Gruppen sind in Tabelle 19 dargestellt. Abbildung 14 zeigt die einzelnen Messwerte mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

Tabelle 19: PSQ Freude

Mittelwerte, Standardabweichungen und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppen	Anzahl	MW	SD	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk
MM Patienten NPO	17	65,10	25,88	0,6648	0,5648
MM Patienten PO	17	38,43	20,35	0,2722	0,1626
Patienten DE	16	29,58	22,17	0,4003	0,1021
Patienten RDE	16	26,67	15,01	0,7456	0,8483

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, n Anzahl der Patienten

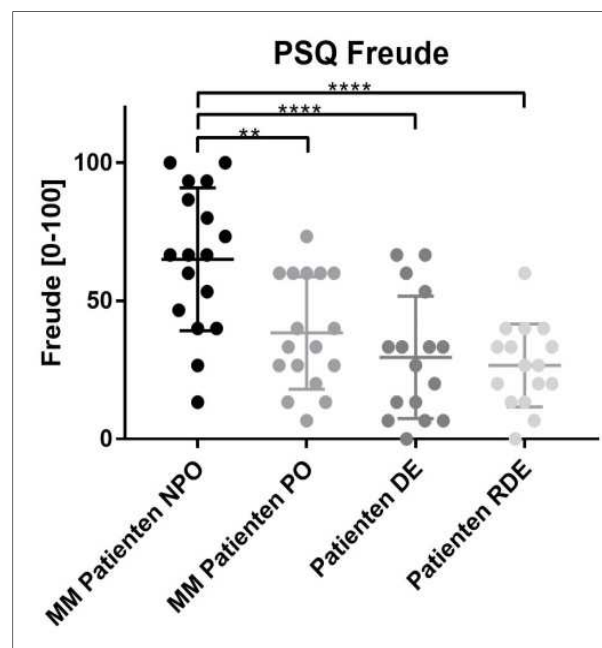


Abbildung 14: PSQ Kategorie Freude

Einzelne Messwerte in den vier Gruppen mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

* Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,01, *** Signifikanz <0,001, **** Signifikanz < 0,0001

Ergebnisse

Im Vergleich der vier Gruppen, durchgeführt mit dem One-way Anova-Test, ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,0001$. Die Varianzanalyse, durchgeführt mit Tukey's multiple comparison Test, ergibt signifikant höhere Werte bei Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf im Vergleich zu Melanompatienten mit Betreuungsbedarf ($p = 0,0029$). Signifikant höhere Werte wurden auch für Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf im Vergleich zu Patienten mit depressiver Episode ($p < 0,0001$) und im Vergleich zu Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden ($p < 0,0001$) gemessen. In Tabelle 20 sind die Differenzen zwischen den Mittelwerten der einzelnen Gruppen sowie der p-Wert für Tukey's multiple comparison Test aufgeführt.

Tabelle 20: PSQ Freude

Differenzen der Mittelwerte, p-Werte im Vergleich der vier Gruppen

	Differenz MW	p-Wert (Tukey's multiple comparison)
MM Patienten NPO vs. MM Patienten PO	26,667	0,0029*
MM Patienten NPO vs. Patienten DE	35,515	<0,0001****
MM Patienten NPO vs. Patienten RDE	38,432	<0,0001****
MM Patienten PO vs. Patienten DE	8,848	0,633
MM Patienten PO vs. Patienten RDE	11,765	0,394
Patienten DE vs. Patienten RDE	2,917	0,980

MW Mittelwert, * Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,005, *** Signifikanz <0,0005, **** Signifikanz < 0,0001

Damit kann die Hypothese, dass Melanompatienten mit negativem Testergebnis für psychoonkologischen Betreuungsbedarf mehr Freude empfinden im Vergleich zu Melanompatienten mit positivem Testergebnis und im Vergleich zu depressiven Patienten bestätigt werden.

Die Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf unterscheiden sich dagegen nicht signifikant von den depressiven Patienten.

4.3.1.5 PSQ Anforderungen

In der Kategorie Anforderungen des PSQ liegen die Mittelwerte der Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf und die Mittelwerte in beiden Gruppen aus depressiven Patienten sehr nah beieinander. Die Melanompatienten ohne psychoonkologischen Betreuungsbedarf zeigen im Mittel niedrigere Werte als die drei anderen Gruppen.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Tests auf Normalverteilung sind in Tabelle 21 dargestellt. Abbildung 15 zeigt die einzelnen Messwerte mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

Tabelle 21: PSQ Anforderungen

Mittelwerte, Standardabweichungen und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppen	Anzahl	MW	SD	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk
MM Patienten NPO	17	39,22	27,68	0,3617	0,2396
MM Patienten PO	17	52,16	26,80	0,6438	0,2335
Patienten DE	16	52,50	26,76	0,9237	0,0852
Patienten RDE	16	55,00	25,71	0,6362	0,8075

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, n Anzahl der Patienten

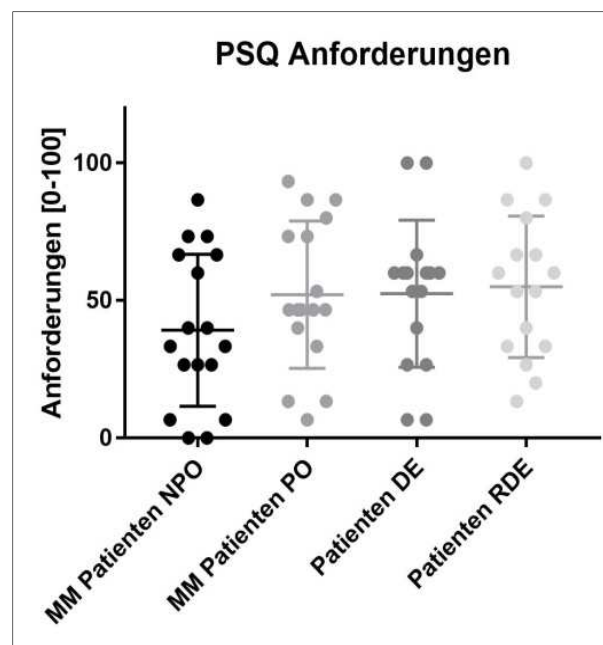


Abbildung 15: PSQ Kategorie Anforderungen

Einzelne Messwerte in den vier Gruppen mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

Ergebnisse

Die Varianzanalyse ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den vier Gruppen ($p=0,3229$), auch im angeschlossenen Tukey's multiple comparison Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Auch im direkten Vergleich der beiden Melanomgruppen mit dem t-Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,1756$).

In Tabelle 22 sind die Differenzen zwischen den Mittelwerten der einzelnen Gruppen sowie der p-Wert für Tukey's multiple comparison Test dargestellt.

Tabelle 22: PSQ Anforderungen

Differenzen der Mittelwerte, p-Werte im Vergleich der vier Gruppen und im Vergleich Melanompatienten NPO und PO

	Differenz MW	p-Wert (Tukey's multiple comparison)	p-Wert (Unpaired t-Test)
MM Patienten NPO vs. MM Patienten PO	-12,941	0,498	0,1756
MM Patienten NPO vs. Patienten DE	-13,284	0,489	
MM Patienten NPO vs. Patienten RDE	-15,784	0,336	
MM Patienten PO vs. Patienten DE	-0,344	>0,999	
MM Patienten PO vs. Patienten RDE	-2,843	0,990	
Patienten DE vs. Patienten RDE	-2,499	0,994	

MW Mittelwert, * Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,005, *** Signifikanz <0,0005, **** Signifikanz < 0,0001

Damit muss die Hypothese, dass Melanompatienten mit negativem Testergebnis für psychoonkologischen Betreuungsbedarf weniger unter Anforderungen des täglichen Lebens leiden als Melanompatienten mit positivem Testergebnis und als depressive Patienten abgelehnt werden. Da sich eine Tendenz zu niedrigeren Werten in der Gruppe der Melanompatienten NPO zeigt, könnte eine Untersuchung an einer größeren Patientenpopulation hier möglicherweise signifikante Unterschiede zeigen.

4.3.2 Impact of event Scale IES

Der Fragebogen „Impact of event Scale“ gibt auf einer Skala zwischen 0 und 80 wieder, ob sich Patienten von einem belastenden Lebensereignis in ihrer Vergangenheit aktuell belastet fühlen.

Der Mittelwert der Testergebnisse liegt bei den Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf mit 8,471 Punkten deutlich niedriger als in den drei anderen Gruppen (21,65; 21,81; 20,88). Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Tests auf Normalverteilung der vier Gruppen sind in Tabelle 23 dargestellt.

Abbildung 16 zeigt die Verteilung der einzelnen Ergebnisse mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

Tabelle 23: IES

Mittelwerte, Standardabweichungen und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppen	Anzahl	MW	SD	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk
MM Patienten NPO	17	8,47	16,49	<0,0001*	<0,0001*
MM Patienten PO	17	21,65	20,19	0,3581	0,0969
Patienten DE	16	21,81	19,81	0,2634	0,0347*
Patienten RDE	16	20,88	22,43	0,1215	0,0084*

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, N Anzahl der Patienten, *alpha <0,05: keine Normalverteilung,

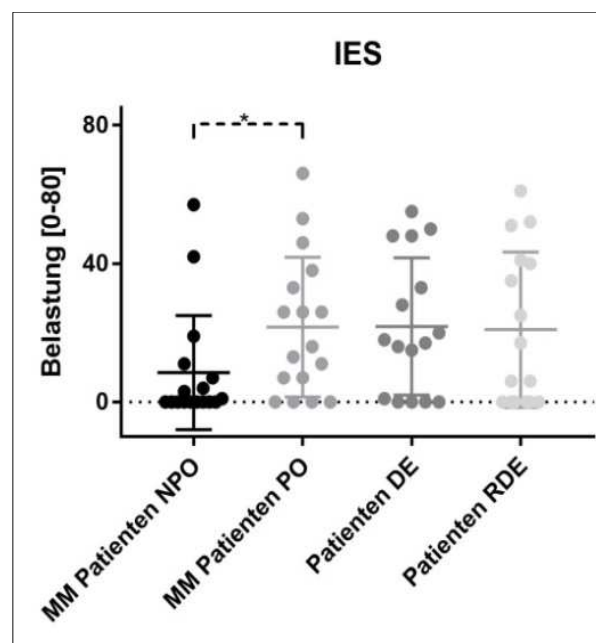


Abbildung 16: Impact of Event Scale

Einzelne Messwerte in den vier Gruppen mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

* Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,01, *** Signifikanz <0,001, **** Signifikanz < 0,0001

Ergebnisse

In der Varianzanalyse, durchgeführt mit dem Kruskal-Wallis-Test und mit Dunn's multiple comparison Test, ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,1166$). Betrachtet man nur die beiden Gruppen mit Melanompatienten, ergibt sich jedoch im Mann-Whitney-Test für nicht normalverteilte Stichproben ein signifikanter Unterschied ($p=0,0226$).

In Tabelle 24 sind die Rangunterschiede zwischen jeweils zwei Gruppen und die p-Werte aufgeführt.

Tabelle 24: IES

Rangunterschiede, p-Werte im Vergleich der vier Gruppen und im Vergleich Melanompatienten NPO und PO

	Mean rank difference	p-Wert (Dunn's multiple comparison)	p-Wert (Mann-Whitney)
MM Patienten NPO vs. MM Patienten PO	-13,441	0,222	0,023*
MM Patienten NPO vs. Patienten DE	-13,574	0,228	-
MM Patienten NPO vs. Patienten RDE	-10,605	0,630	-
MM Patienten PO vs. Patienten DE	-0,132	>0,999	-
MM Patienten PO vs. Patienten RDE	2,836	>0,999	-
Patienten DE vs. Patienten RDE	2,969	>0,999	-

MW Mittelwert, * Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,005, *** Signifikanz <0,0005, **** Signifikanz < 0,0001

Damit kann die Hypothese, dass Melanompatienten mit negativem Testergebnis für psychoonkologischen Betreuungsbedarf weniger unter belastenden Lebensereignissen leiden als Melanompatienten mit Betreuungsbedarf, bestätigt werden.

Die Hypothese, dass depressive Patienten mehr unter belastenden Lebensereignissen leiden als Melanompatienten, kann nicht bestätigt werden. Es fällt dagegen auf, dass Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf im Mittel sogar die gleiche Belastung angeben wie Patienten mit depressiver Episode und sogar eine geringfügig höhere Belastung als Patienten mit rezidivierender depressiver Störung.

4.3.3 Hospital Anxiety and Depression Score

Der Hospital Anxiety and Depression Score wird in die Subskalas Angst und Depression unterteilt, es kann jeweils eine maximale Punktzahl von 21 Punkten erreicht werden. Als auffällig für das Vorliegen von klinisch signifikanter Ängstlichkeit oder Depression wird in der Literatur meist ein Wert von ≥ 8 in einer der beiden Skalen angenommen.

Ein Patient in der Gruppe PO hat den HADS Fragebogen nicht ausgefüllt, in dieser Gruppe liegen daher nur Daten von 16 Patienten vor.

4.3.3.1 HADS Subskala Angst

In der Subskala Angst liegt der Mittelwert in der Gruppe der Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf mit 6,35 ($\pm 27,08$) Punkten am niedrigsten. Bei Melanompatienten mit Betreuungsbedarf mit 9,69 ($\pm 38,71$) Punkten, bei Patienten mit depressiver Episode mit 10,94 ($\pm 30,73$) Punkten und bei Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden mit 11,31 ($\pm 42,64$) Punkten liegen die Mittelwerte jeweils etwas höher.

Auch die Anzahl der Patienten, die einen Wert von 8 oder mehr Punkten erreichen, liegt in der Gruppe der Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf mit 3 Patienten deutlich niedriger als in den anderen drei Gruppen.

Die Anzahl der Patienten mit einem Wert von 8 oder höher sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen in den vier Gruppen und die Tests auf Normalverteilung sind in Tabelle 25 dargestellt. In Abbildung 17 sind die einzelnen Messwerte mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung dargestellt.

Tabelle 25: HADS Angst

Patienten über Cut-Off, Mittelwerte, Standardabweichungen und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppen	Anzahl	Anzahl Score ≥ 8	MW	SD	D'Agostin o-Pearson	Shapiro- Wilk
MM Patienten NPO	17	3 (18%)	6,35	27,08	0,0228*	0,0089*
MM Patienten PO	16	9 (56%)	9,69	38,71	0,5103	0,6558
Patienten DE	16	14 (88%)	10,94	30,73	0,2416	0,1627
Patienten RDE	16	11 (69%)	11,31	42,64	0,7461	0,2687

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, n Anzahl der Patienten, * $\alpha < 0,05$: keine Normalverteilung

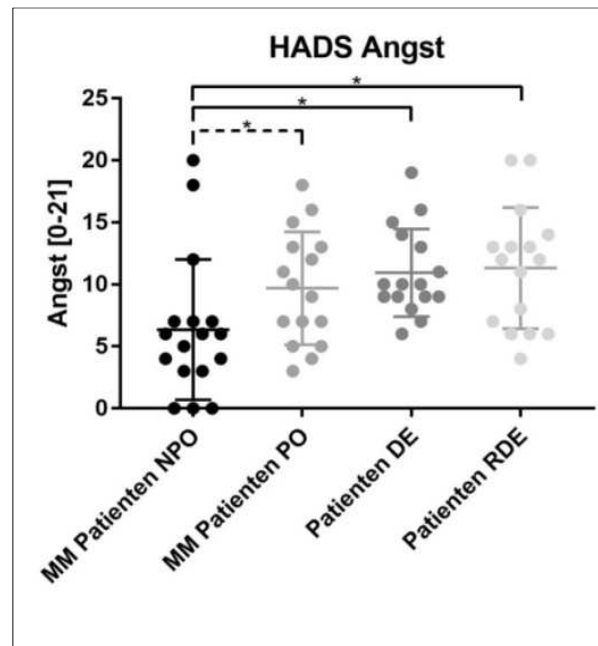


Abbildung 17: HADS Subskala Angst

Einzelne Messwerte in den vier Gruppen mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

* Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,01, *** Signifikanz <0,001, **** Signifikanz < 0,0001

Bei der Varianzanalyse ergibt sich im Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied mit $p=0,007$ zwischen den vier Gruppen. In der Einzelauswertung mittels Dunn's multiple comparison-Test zeigen sich signifikant niedrigere Werte für Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf im Vergleich zu Patienten mit depressiver Episode ($p= 0,016$) und im Vergleich zu Patienten mit rezidivierender depressiver Störung ($p=0,017$). Betrachtet man nur die Melanompatienten, ergibt sich im Mann-Whitney-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, der p-Wert beträgt 0,034.

Ergebnisse

Die Rangunterschiede zwischen den vier Gruppen und die p-Werte, ermittelt mit Dunn's multiple comparison Test und dem Mann-Whitney-Test, sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: HADS Angst

Rangunterschiede, p-Werte im Vergleich der vier Gruppen und im Vergleich Melanompatienten NPO und PO

	Mean rank difference	p-Wert (Dunn's multiple comparison)	p-Wert (Mann-Whitney)
MM Patienten NPO vs. MM Patienten PO	-13,838	0,211	0,034*
MM Patienten NPO vs. Patienten DE	-19,776	0,016*	-
MM Patienten NPO vs. Patienten RDE	-19,557	0,017*	-
MM Patienten PO vs. Patienten DE	-5,938	>0,999	-
MM Patienten PO vs. Patienten RDE	-5,719	>0,999	-
Patienten DE vs. Patienten RDE	0,219	>0,999	-

* Signifikanz <0,05

Damit konnte gezeigt werden, dass Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf sowohl signifikant niedrigere Werte in der HADS Subskala Angst aufweisen als Melanompatienten mit Betreuungsbedarf, als auch niedrigere Werte im Vergleich zu Patienten mit depressiver Episode und Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden. Damit konnte die Hypothese, dass Melanompatienten ohne psychoonkologischen Betreuungsbedarf weniger Angst aufweisen als Patienten mit Betreuungsbedarf, bestätigt werden.

Nicht ganz unseren Erwartungen entspricht jedoch das Ergebnis der Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf. In dieser Gruppe liegt die Ängstlichkeit nicht wesentlich niedriger als bei depressiven Patienten und wesentlich höher als in der Normalbevölkerung. Auch die Anzahl der Patienten in dieser Gruppe, die einen Wert von 8 oder höher erreichen, fällt mit über 50% deutlich höher aus, als wir angenommen hatten.

4.3.3.2 HADS Subskala Depression

In der Subskala Depression liegen die Mittelwerte für Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf am niedrigsten und für Melanompatienten mit und ohne Betreuungsbedarf niedriger als für Patienten mit Depression. Auch die Anzahl derjenigen Patienten, die Werte über dem Cut-off ≥ 8 angeben, ist bei den Melanompatienten NPO deutlich niedriger als in den anderen drei Gruppen. Damit fallen die Ergebnisse ähnlich aus wie in der Subskala Angst des HADS.

Die Anzahl der Patienten mit einem Wert von 8 oder höher sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen und die Tests auf Normalverteilung in den vier Gruppen sind in Tabelle 27 dargestellt. Abbildung 18 zeigt die einzelnen Messwerte mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

Tabelle 27: HADS Depression

Patienten über Cut-off, Mittelwerte, Standardabweichung und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppen	Anzahl	Anzahl Score ≥ 8	MW	SD	D'Agostin o-Pearson	Shapiro- Wilk
MM Patienten NPO	17	3 (18%)	4,06	3,94	0,3484	0,0521
MM Patienten PO	16	8 (50%)	6,69	4,05	0,0144*	0,0181*
Patienten DE	16	14 (88%)	11,50	3,74	0,0757	0,0361*
Patienten RDE	16	12 (75%)	10,88	3,93	0,4955	0,3122

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, n Anzahl der Patienten, * $\alpha < 0,05$: keine Normalverteilung

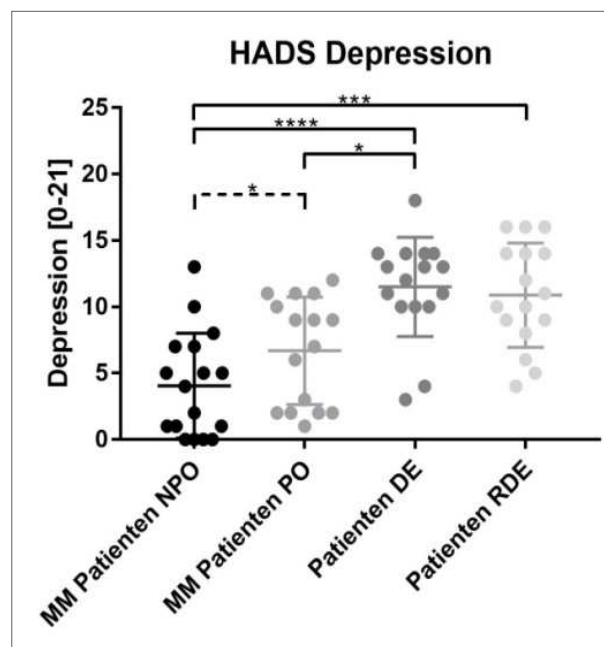


Abbildung 18: HADS Subskala Depression

Einzelne Messwerte in den vier Gruppen mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

* Signifikanz $< 0,05$, ** Signifikanz $< 0,01$, *** Signifikanz $< 0,001$, **** Signifikanz $< 0,0001$

Ergebnisse

In der Varianzanalyse ergibt sich im Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,0001$. In der Einzelauswertung mittels Dunn's multiple comparison-Test zeigen sich signifikant niedrigere Werte für Melanompatienten mit Betreuungsbedarf im Vergleich zu Patienten mit depressiver Episode ($p = 0,024$) sowie signifikant niedrigere Werte für Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf im Vergleich zu Patienten mit depressiver Episode ($p < 0,0001$) und zu Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden ($p = 0,0005$).

Betrachtet man nur die Melanompatienten, ergibt sich im Mann-Whitney-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, der p-Wert beträgt 0,039.

Die Rangunterschiede zwischen jeweils zwei Gruppen und die p-Werte sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: HADS Depression

Rangunterschiede, p-Werte im Vergleich der vier Gruppen und im Vergleich Melanompatienten NPO und PO

	Mean rank difference	p-Wert (Dunn's multiple comparison)	p-Wert (Mann-Whitney)
MM Patienten NPO vs. MM Patienten PO	-9,879	0,795	0,039*
MM Patienten NPO vs. Patienten DE	-29,006	<0,0001****	-
MM Patienten NPO vs. Patienten RDE	-25,816	0,0005***	-
MM Patienten PO vs. Patienten DE	-19,188	0,024*	-
MM Patienten PO vs. Patienten RDE	-15,938	0,101	-
Patienten DE vs. Patienten RDE	3,250	>0,999	-

* Signifikanz $< 0,05$, *** Signifikanz $< 0,0005$, **** Signifikanz $< 0,0001$

Die Hypothese, dass Melanompatienten ohne psychoonkologischen Betreuungsbedarf im HADS niedrigere Werte für Depression aufweisen als Melanompatienten mit Betreuungsbedarf und als depressive Patienten, kann bestätigt werden. Auch die Hypothese, dass Melanompatienten mit Betreuungsbedarf niedrigere Werte aufweisen als depressive Patienten, kann bestätigt werden.

Wie in der Subskala Angst des HADS fällt aber auch hier auf, dass bei Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf nicht nur der Mittelwert wesentlich höher liegt als in der Normalbevölkerung (vgl. 3.4.4), sondern auch dass der Anteil an Patienten mit einem Wert ≥ 8 ausgesprochen hoch ausfällt.

4.3.4 State-Trait-Anxiety Inventory STAI-X

Der STAI-Fragebogen erfasst mit jeweils 20 Fragen Angst als Zustand (state) und Angst als Eigenschaft (trait). Für beide Skalen wird ein Wert zwischen 20 und 80 Punkten berechnet, ein höherer Wert bedeutet jeweils eine größere Ängstlichkeit.

4.3.4.1 STAI-X State – Angst als Zustand

Der Mittelwert der Testergebnisse liegt bei den Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf mit 35,71 Punkten niedriger als bei Melanompatienten mit Betreuungsbedarf (42,35) und niedriger als bei depressiven Patienten (54,13; 58,81). Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Tests auf Normalverteilung der vier Gruppen sind in Tabelle 29 dargestellt. Abbildung 19 zeigt die Verteilung der einzelnen Ergebnisse mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

Tabelle 29: STAI-X State

Mittelwerte, Standardabweichungen und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppen	Anzahl	MW	SD	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk
MM Patienten NPO	17	35,71	12,82	0,0094*	0,0255*
MM Patienten PO	17	42,35	10,95	0,5048	0,4764
Depr. Patienten DE	16	54,13	9,74	0,5033	0,4360
Depr. Patienten RDE	16	58,81	12,29	0,4749	0,0393*

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, n Anzahl der Patienten, * alpha<0,05: keine Normalverteilung

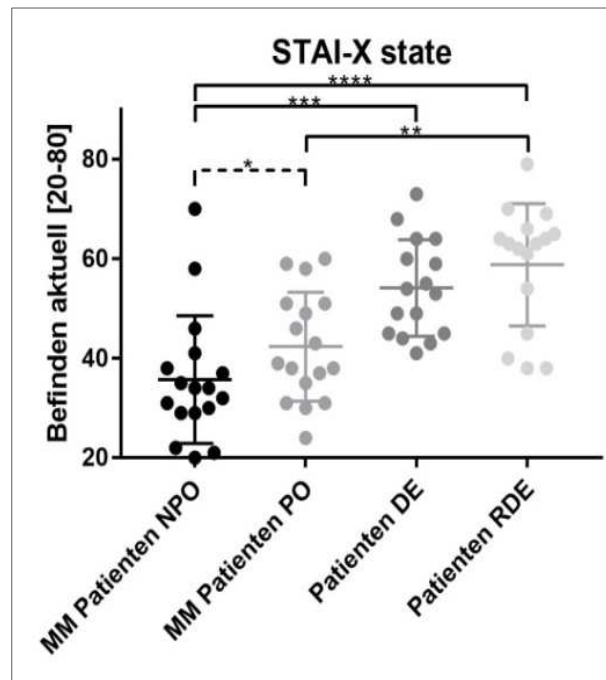


Abbildung 19: STAI-X State

Einzelne Messwerte in den vier Gruppen mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

* Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,01, *** Signifikanz <0,001, **** Signifikanz < 0,0001

In der Varianzanalyse, durchgeführt mit dem Kruskal-Wallis-Test, ergibt sich ein deutlicher, signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen ($p < 0,0001$). Im angeschlossenen Dunn's multiple comparison Test zeigt sich, dass Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf signifikant niedrigere Werte aufweisen als Patienten mit depressiver Episode und als Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden. Auch Melanompatienten mit Betreuungsbedarf weisen signifikant niedrigere Werte auf als Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden.

Für den Vergleich zwischen den beiden Gruppen mit Melanompatienten wurde zusätzlich der Mann-Whitney-Test für nicht normalverteilte Stichproben durchgeführt, auch hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0454$).

Ergebnisse

Die Rangunterschiede zwischen jeweils zwei Gruppen und die p-Werte sind in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30: STAI-X State

Rangunterschiede und p-Werte im Vergleich der vier Gruppen und im Vergleich Melanompatienten NPO und PO

	Mean rank difference	p-Wert (Dunn's multiple comparison)	p-Wert (Mann-Whitney)
MM Patienten NPO vs. MM Patienten PO	-9,088	>0,999	0,0454*
MM Patienten NPO vs. Patienten DE	-25,406	0,0009***	-
MM Patienten NPO vs. Patienten RDE	-30,938	<0,0001****	-
MM Patienten PO vs. Patienten DE	-16,318	0,0877	-
MM Patienten PO vs. Patienten RDE	-21,849	0,0065**	-
Patienten DE vs. Patienten RDE	-5,531	>0,999	-

MW Mittelwert, * Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,01, *** Signifikanz <0,001, **** Signifikanz < 0,0001

Damit kann die Hypothese, dass Melanompatienten ohne psychoonkologischen Betreuungsbedarf weniger unter Angst leiden als Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf bestätigt werden.

Auch im Vergleich zu Patienten mit Depression können die Hypothesen, dass Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf deutlich weniger unter Angst leiden als depressive Patienten und dass Melanompatienten mit Betreuungsbedarf nur geringfügig weniger unter Angst leiden als depressive Patienten, bestätigt werden.

Die Belastung durch Angst fällt für Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf im STAI-X State etwa so hoch aus wie in der gesunden Bevölkerung zu erwarten wäre (vgl. 3.4.5).

4.3.4.2 STAI-X Trait – Angst als Eigenschaft

Der Mittelwert der Testergebnisse im STAI-X Trait liegt bei den Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf mit 36,06 Punkten niedriger als bei Melanompatienten mit Betreuungsbedarf (41,71) und niedriger als bei depressiven Patienten (55,44; 59,81). Die Mittelwerte und Standardabweichungen der vier Gruppen sowie die Tests auf Normalverteilung sind in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: STAI-X Trait

Mittelwerte, Standardabweichung und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppen	Anzahl	MW	SD	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk
MM Patienten NPO	17	36,06	9,89	0,2692	0,2081
MM Patienten PO	17	41,71	10,80	0,6939	0,7698
Patienten DE	16	55,44	11,37	0,2305	0,2928
Patienten RDE	16	59,81	8,89	0,7837	0,6966

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, n Anzahl der Patienten, * alpha<0,05: keine Normalverteilung

Abbildung 20 zeigt die Verteilung der einzelnen Ergebnisse mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

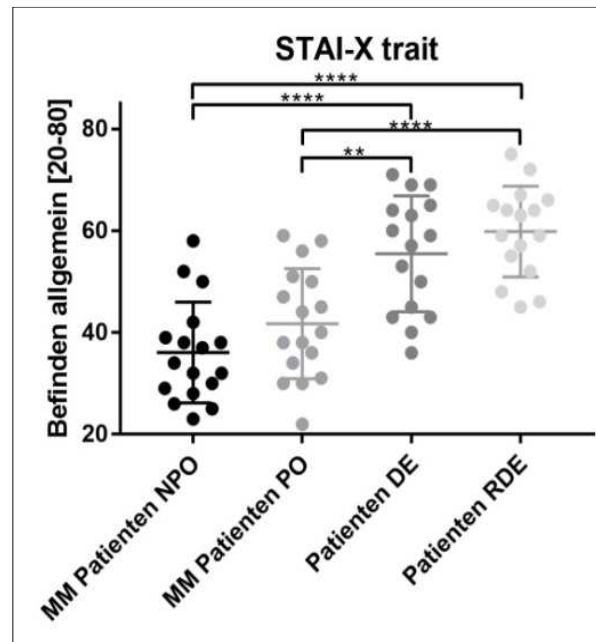


Abbildung 20: STAI-X Trait

Einzelne Messwerte in den vier Gruppen mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

* Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,01, *** Signifikanz <0,001, **** Signifikanz < 0,0001

Ergebnisse

In der Varianzanalyse, durchgeführt mit dem Ordinary One-way Anova Test, ergibt sich ein deutlicher, signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen ($p < 0,0001$).

Im angeschlossenen Tukey's multiple comparison Test zeigt sich, dass Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf signifikant niedrigere Werte aufweisen als Patienten mit depressiver Episode und als Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden. Auch Melanompatienten mit Betreuungsbedarf weisen signifikant niedrigere Werte auf als Patienten mit depressiver Episode und als Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden. Zwischen den beiden Gruppen aus Melanompatienten ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Auch im gezielten Vergleich zwischen den beiden Gruppen mit Melanompatienten, durchgeführt mit dem t-Test für normalverteilte Stichproben, zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Die Rangunterschiede zwischen den Gruppen und die p-Werte im Vergleich aller vier Gruppen und im Einzelvergleich zwischen den beiden Gruppen mit Melanompatienten sind in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: STAI-X State

Rangunterschiede, p-Werte im Vergleich der vier Gruppen und im Vergleich Melanompatienten NPO und PO

	Mean rank difference	p-Wert (Tukey's multiple comparison)	p-Wert (t-Test)
MM Patienten NPO vs. MM Patienten PO	-5,647	0,3855	0,1217
MM Patienten NPO vs. Patienten DE	-19,379	<0,0001****	-
MM Patienten NPO vs. Patienten RDE	-23,754	<0,0001****	-
MM Patienten PO vs. Patienten DE	-13,732	0,0017**	-
MM Patienten PO vs. Patienten RDE	-18,107	<0,0001****	-
Patienten DE vs. Patienten RDE	-4,375	0,627	-

MW Mittelwert, * Signifikanz $< 0,05$, ** Signifikanz $< 0,01$, *** Signifikanz $< 0,001$, **** Signifikanz $< 0,0001$

Damit muss die Hypothese, dass Melanompatienten mit negativem Testergebnis für psychoonkologischen Betreuungsbedarf weniger Angst als Eigenschaft aufweisen als Melanompatienten mit positivem Testergebnis verworfen werden.

Die Hypothese, dass depressive Patienten stärker von Ängstlichkeit betroffen sind als Melanompatienten, konnte bestätigt werden.

4.3.5 EORTC-QLQ-C30 Fragebogen zur Lebensqualität

Der EORTC-QLQ-C30 misst die Lebensqualität auf einer prozentualen Skala von 0 bis 100. Dieser Fragebogen wurde nur von den beiden Gruppen mit Melanompatienten ausgefüllt. Aus zwei Fragen ergibt sich ein Score für die allgemeine Lebensqualität (Global Health), aus den übrigen Fragen kann die Lebensqualität in den beiden Teilbereichen Funktion und Symptome berechnet werden.

4.3.5.1 EORTC Global Health

Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf weisen etwas höhere Werte auf als Melanompatienten mit Betreuungsbedarf, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Tabelle 33 gibt die Mittelwerte und Standardabweichungen, die Tests auf Normalverteilung sowie den p-Wert für unverbundene Stichproben wieder.

Tabelle 33: EORTC Global Health

Mittelwert, Standardabweichung, Tests auf Normalverteilung und p-Wert

	Anzahl	MW	SD	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk	p-Wert (Mann-Whitney)
MM Patienten NPO	17	67,65	22,61	0,0844	0,0359*	0,0567
MM Patienten PO	17	51,47	17,73	0,8865	0,4429	

* alpha <0,05: keine Normalverteilung, MW Mittelwert, SD Standardabweichung, n Anzahl der Patienten

Ergebnisse

Abbildung 21 zeigt die einzelnen Ergebnisse für die allgemeine Lebensqualität (EORTC Global Health) mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

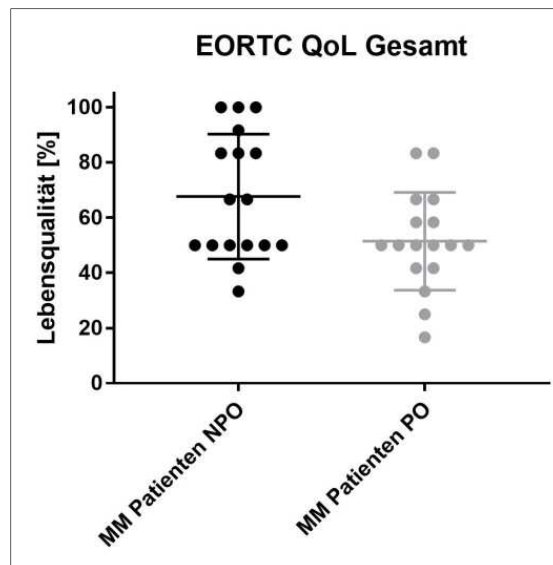


Abbildung 21: EORTC Global Health

Einzelne Messwerte in den zwei Gruppen aus Melanompatienten mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

Die Hypothese, dass Melanompatienten ohne psychoonkologischen Betreuungsbedarf eine höhere Lebensqualität aufweisen als Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf konnte nicht bestätigt werden. Die Messergebnisse zeigen jedoch eine deutliche Tendenz zu höherer Lebensqualität bei Patienten ohne Betreuungsbedarf. Außerdem zeigt sich, dass die Lebensqualität bei Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf niedriger liegt als in der Allgemeinbevölkerung [155,156].

Mit einer höheren Zahl an Patienten könnte sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen Melanompatienten mit und ohne Betreuungsbedarf ergeben.

4.3.5.2 EORTC Funktion

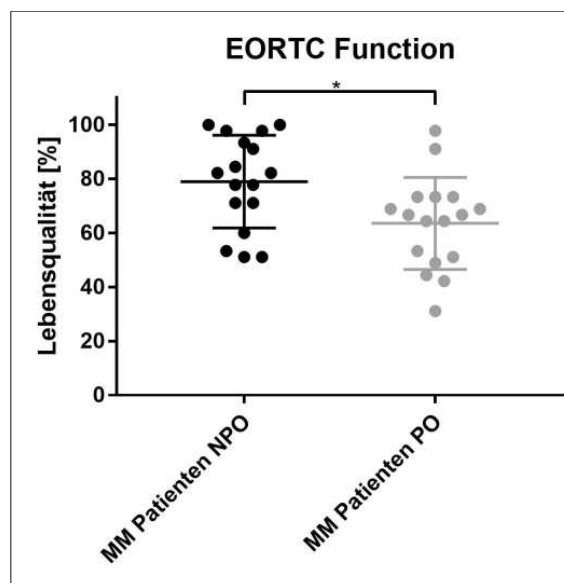
Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf weisen in der Subskala Funktion des EORTC höhere Werte auf als Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf, der Unterschied ist signifikant. Tabelle 34 gibt die Mittelwerte und Standardabweichungen, die Tests auf Normalverteilung sowie den p-Wert für unverbundene Stichproben wieder. In Abbildung 22 sind die einzelnen Ergebnisse in den vier Gruppen mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung dargestellt.

Tabelle 34: EORTC Funktion

Mittelwert, Standardabweichung, Tests auf Normalverteilung und p-Wert

Patientengruppen	Anzahl	MW	SD	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk	p-Wert (t-Test)
MM Patienten NPO	17	78,95	17,13	0,3558	0,0979	0,0129*
MM Patienten PO	17	63,53	17,03	0,9150	0,6725	

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, n Anzahl der Patienten, * Signifikanz <0,05

**Abbildung 22: EORTC Subskala Funktion**

Einzelne Messwerte mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

* Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,01, *** Signifikanz <0,001, **** Signifikanz < 0,0001

Die Hypothese, dass Melanompatienten ohne psychoonkologischen Betreuungsbedarf eine höhere funktionelle Lebensqualität aufweisen als Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf konnte bestätigt werden.

4.3.5.3 EORTC Symptome

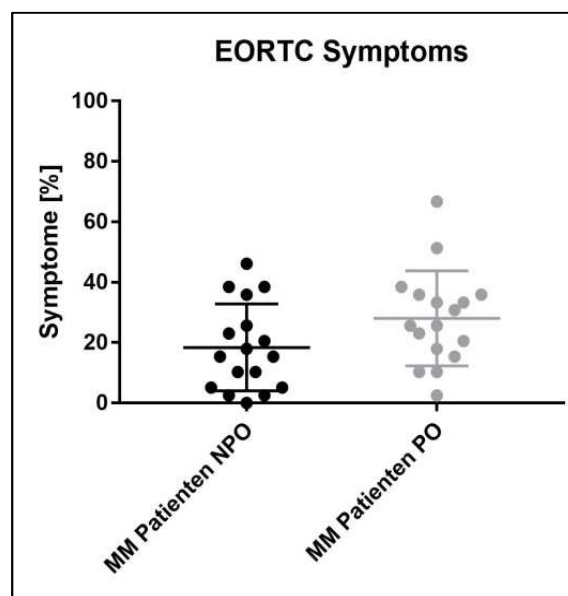
Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf weisen in der Subskala Symptome des EORTC niedrigere Werte auf als Melanompatienten mit Betreuungsbedarf, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Tabelle 35 gibt die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie den p-Wert für unverbundene Stichproben wieder. In Abbildung 23 sind die einzelnen Messwerte mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung dargestellt.

Tabelle 35: EORTC Symptome

Mittelwert, Standardabweichung und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppen	Anzahl	MW	SD	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk	p-Wert (t-Test)
MM Patienten NPO	17	18,40	14,37	0,4096	0,1816	0,0710
MM Patienten PO	17	28,05	15,74	0,2033	0,5808	

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, n Anzahl der Patienten

**Abbildung 23: EORTC Subskala Symptome**

Einzelne Messwerte mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

Die Hypothese, dass Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf eine signifikant schlechtere symptombezogene Lebensqualität aufweisen als Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf, konnte nicht bestätigt werden. Es zeigt sich jedoch eine Tendenz zu mehr Symptomen und damit schlechterer Lebensqualität in der Gruppe PO, durch eine höhere Anzahl an Studienteilnehmern könnte sich hier ein signifikanter Unterschied ergeben.

4.3.6 Short Form-12 Fragebogen zur Lebensqualität

Aus den 12 Fragen des Short Form Fragebogens können die beiden Subskalen körperliche Gesundheit (PCS) und seelischen Gesundheit (MCS) berechnet werden. Es ergeben sich für beide Subskalen Werte zwischen 20 und 60, höhere Werte gehen dabei mit besserer Lebensqualität einher.

4.3.6.1 SF-12 Physical Component Score (PCS)

Die Mittelwerte der Subskala PCS liegen bei beiden Gruppen aus Melanompatienten höher als bei depressiven Patienten. Die Melanompatienten mit und ohne Betreuungsbedarf und die beiden Gruppen der depressiven Patienten unterscheiden sich untereinander jedoch nur minimal.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Ergebnisse der Tests auf Normalverteilung der vier Gruppen sind in Tabelle 36 dargestellt. Abbildung 24 zeigt die einzelnen Ergebnisse mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

Tabelle 36: SF-12 PCS

Mittelwert, Standardabweichung und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppen	Anzahl	MW	SD	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk
MM Patienten NPO	17	48,98	9,80	0,0173*	0,0040*
MM Patienten PO	17	48,19	8,88	0,1422	0,0833
Patienten DE	16	41,22	12,26	0,0653	0,0665
Patienten RDE	16	41,12	9,14	0,5015	0,1722

* alpha <0,05: keine Normalverteilung, MW Mittelwert, SD Standardabweichung, N Anzahl der Patienten

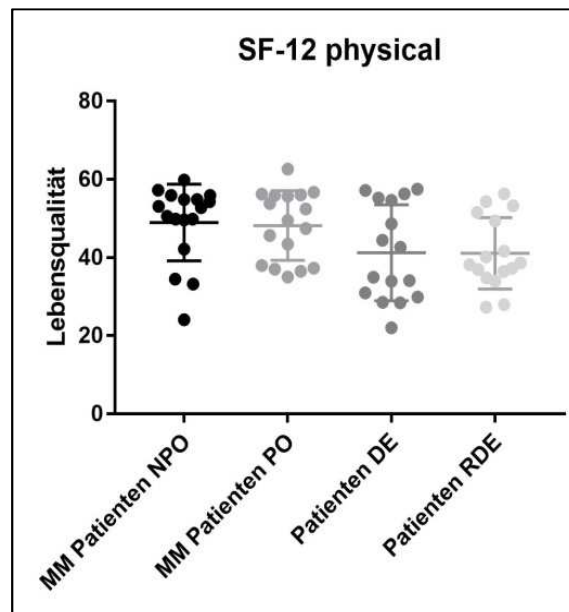


Abbildung 24: SF-12 PCS (Subskala körperliche Gesundheit)

Einzelne Messwerte in den vier Gruppen mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

In der Varianzanalyse, durchgeführt mit dem Kruskal-Wallis-Test, ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen ($p=0,0648$). Für einen gezielten Vergleich zwischen den beiden Gruppen mit Melanompatienten wurde zusätzlich der Mann-Whitney-Test durchgeführt, hier zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,8051$). Die Rangunterschiede und die p-Werte im Vergleich aller vier Gruppen und im Einzelvergleich zwischen den beiden Gruppen mit Melanompatienten sind in Tabelle 37 dargestellt.

Tabelle 37: SF-12 PCS

Rangunterschiede, p-Werte im Vergleich der vier Gruppen und im Vergleich Melanompatienten NPO und PO

	Mean rank difference	p-Wert (Dunn's multiple comparison)	p-Wert (Mann-Whitney-Test)
MM Patienten NPO vs. MM Patienten PO	0,794	>0,999	0,805
MM Patienten NPO vs. Patienten DE	12,186	0,410	-
MM Patienten NPO vs. Patienten RDE	13,904	0,225	-
MM Patienten PO vs. Patienten DE	11,392	0,531	-
MM Patienten PO vs. Patienten RDE	13,110	0,299	-
Patienten DE vs. Patienten RDE	1,719	>0,999	-

* Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,01, *** Signifikanz <0,001, **** Signifikanz < 0,0001

Ergebnisse

Damit muss die Hypothese, dass Melanompatienten im Short-Form-Fragebogen eine signifikant bessere Lebensqualität aufweisen als depressive Patienten, verworfen werden. Da jedoch eine deutliche Tendenz zu höheren Werten in beiden Gruppen mit Melanompatienten vorhanden ist, könnte eine Untersuchung an einer größeren Stichprobe hier eventuell signifikante Unterschiede aufzeigen.

Auch die Hypothese, dass Melanompatienten ohne psychoonkologischen Betreuungsbedarf eine höhere Lebensqualität aufweisen als Melanompatienten mit Betreuungsbedarf, muss verworfen werden.

4.3.6.2 SF-12 Mental Component Score (MCS)

Die Mittelwerte der Subskala MCS liegen bei Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf deutlich höher als in den anderen drei Gruppen. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der vier Gruppen sind in Tabelle 38 dargestellt. Abbildung 25 zeigt die Verteilung der einzelnen Ergebnisse mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

Tabelle 38: SF-12 MCS

Mittelwert, Standardabweichung und Tests auf Normalverteilung

Patientengruppen	Anzahl	MW	SD	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk
MM Patienten NPO	17	51,04	9,81	0,0049*	0,0031*
MM Patienten PO	17	36,33	8,80	0,9762	0,9279
Patienten DE	16	27,05	6,78	0,0179*	0,0719
Patienten RDE	16	27,70	8,63	0,6966	0,9395

* alpha <0,05: keine Normalverteilung, MW Mittelwert, SD Standardabweichung, n Anzahl der Patienten

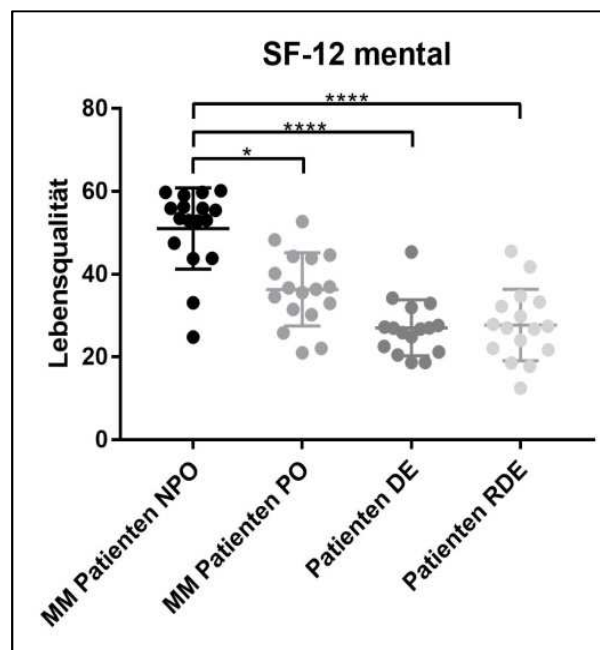


Abbildung 25: SF-12 MCS (Subskala seelische Gesundheit)

Einzelne Messwerte in den vier Gruppen mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

* Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,01, *** Signifikanz <0,001, **** Signifikanz < 0,0001

Ergebnisse

In der Varianzanalyse, durchgeführt mit dem Kruskal-Wallis Test, ergibt sich ein deutlicher signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen ($p < 0,0001$). In der Einzelanalyse mit Dunn's multiple comparison Test weisen Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf signifikant höhere Werte für die Lebensqualität auf als Melanompatienten mit Betreuungsbedarf und höhere Werte als Patienten mit depressiver Episode und mit rezidivierenden depressiven Episoden.

Die Rangunterschiede und die p-Werte im Vergleich aller vier Gruppen sind in Tabelle 39 dargestellt.

Tabelle 39: SF-12 MCS

Rangunterschiede, p-Werte im Vergleich der vier Gruppen

	Mean rank difference	p-Wert (Dunn's multiple comparison)
MM Patienten NPO vs. MM Patienten PO	17,824	0,041*
MM Patienten NPO vs. Patienten DE	33,689	<0,0001****
MM Patienten NPO vs. Patienten RDE	31,814	<0,0001****
MM Patienten PO vs. Patienten DE	15,866	0,106
MM Patienten PO vs. Patienten RDE	13,991	0,218
Patienten DE vs. Patienten RDE	-1,875	>0,999

MW Mittelwert, * Signifikanz $< 0,05$, ** Signifikanz $< 0,01$, *** Signifikanz $< 0,001$, **** Signifikanz $< 0,0001$

Damit kann die Hypothese, dass bei Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf eine geringere Lebensqualität – bezogen auf die seelische Gesundheit – vorliegt als bei Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf, bestätigt werden. Die Hypothese, dass depressive Patienten eine niedrigere Lebensqualität aufweisen als Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf, kann ebenfalls bestätigt werden.

Auch in diesem Fragebogen fällt auf, dass die Werte, die für Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf erhoben wurden, in ähnlichen Bereichen liegen wie die Werte bei depressiven Patienten. Durch die Unterscheidung im Short-Form Fragebogen zwischen körperlicher und seelischer Gesundheit lässt sich feststellen, dass die Melanompatienten mit Betreuungsbedarf insbesondere in der seelischen Gesundheit beeinträchtigt sind.

4.3.7 ACSA Thermometer: Anamnestic Comparative Self Assessment

Mit dem ACSA Thermometer geben Patienten auf einer Skala von -5 bis +5 an, wie sehr die derzeit erlebte Zeit der schönsten oder der schlimmsten Zeit ihres Lebens ähnelt. Die angegebenen Werte liegen für Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf im Mittel im positiven Bereich (Mittelwert +1,12), für Melanompatienten mit Betreuungsbedarf im Mittel im negativen Bereich (Mittelwert -1,00), der Unterschied ist statistisch signifikant. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane sowie die Tests auf Normalverteilung und der p-Wert sind in Tabelle 40 angegeben. Abbildung 26 zeigt die einzelnen Angaben der Patienten mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

Tabelle 40: ACSA-Thermometer

Mittelwert, Standardabweichung, Median, Tests auf Normalverteilung und p-Wert

Patientengruppen	Anzahl	MW	SD	Median	D'Agostino-Pearson	Shapiro-Wilk	p-Wert (t-Test)
MM Patienten NPO	17	1,12	2,37	1	0,8245	0,0837	0,0163*
MM Patienten PO	17	-1,00	2,50	-2	0,5341	0,1254	

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, n Anzahl der Patienten, * Signifikanz <0,05

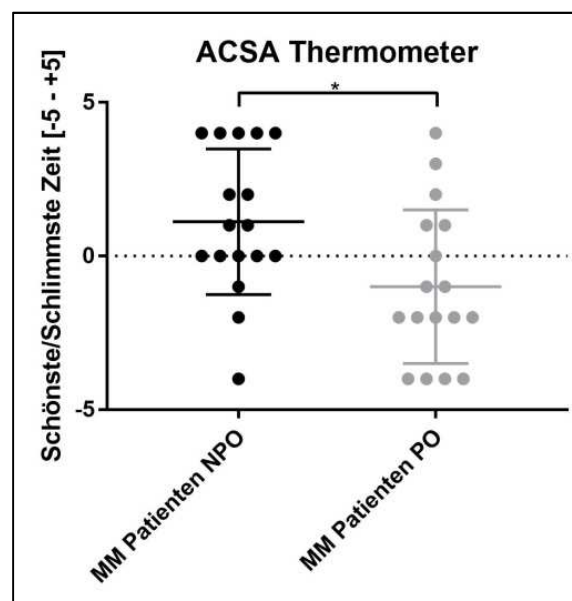


Abbildung 26: ACSA-Thermometer

Einzelne Messwerte in den zwei Gruppen aus Melanompatienten mit Mittelwert und oberer und unterer Standardabweichung.

* Signifikanz <0,05, ** Signifikanz <0,01, *** Signifikanz <0,001, **** Signifikanz < 0,0001

Die Hypothese, dass Melanompatienten ohne psychoonkologischen Betreuungsbedarf im ACSA-Thermometer eine höhere Lebensqualität aufweisen als Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf konnte bestätigt werden.

5 Diskussion

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, wie sich Patienten mit neu diagnostiziertem Malignen Melanom im Stadium I und II nach AJCC, bei denen psychoonkologischer Betreuungsbedarf nachgewiesen wurde, bezüglich ihrer Stressbelastung von Patienten ohne Betreuungsbedarf und von Patienten mit Depression unterscheiden. Dazu wurden Stressmediatoren im Morgenserum bestimmt sowie die subjektive Belastung mittels Fragebögen erhoben.

5.1 Diskussion der Ergebnisse der Serumparameter

Zur Beurteilung der Unterschiede im endokrinen Milieu zwischen den Patientengruppen wurden bei allen Patienten die Konzentrationen von Cortisol, BDNF und SLURP1 in Proben von Morgenserum gemessen. Von SLURP1 lagen außerdem Daten von gesunden Kontrollpersonen vor.

5.1.1 Vergleich zwischen Melanompatienten mit und ohne Betreuungsbedarf

Sowohl bei den Messungen der Konzentrationen von Cortisol als auch von BDNF unterscheiden sich die Mittelwerte in den beiden Melanomgruppen nur geringfügig, der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse dieser beiden Parameter haben damit nicht den aufgestellten Hypothesen entsprochen.

Die Messungen der SLURP1-Konzentrationen ergaben bei Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf im Mittel niedrigere Werte als bei Patienten ohne Betreuungsbedarf. Der Unterschied war zwar statistisch nicht signifikant, das Ergebnis deckt sich aber mit der Annahme, dass bei Personen mit höherer Stressbelastung – in diesem Fall bei Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf – niedrige SLURP1-Konzentrationen vorliegen [99].

Mit insgesamt 34 Patienten konnte in der hier vorliegenden Arbeit allerdings nur eine kleine Patientengruppe untersucht werden. Es wäre wünschenswert, diese Erhebung an einer größeren Population durchzuführen, da somit Unterschiede zwischen den Patientengruppen vermutlich deutlicher zutage treten würden.

Eine weitere Erklärung für die fehlenden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen könnte außerdem der Umstand sein, dass unsere Messungen in relativ großem Abstand, teilweise bis zu 6 Monate nach Mitteilung der Diagnose stattgefunden haben. Bereits mehrfach wurde beschrieben, dass Melanompatienten insbesondere zeitnah zur Diagnosestellung unter Ängstlichkeit, Stress und einer verminderten Lebensqualität

leiden [43,59,60]. Es ist daher anzustreben, in ähnlichen Erhebungen die Bestimmung der Serumparameter besonders zeitnah zur Mitteilung der Diagnose sowie wiederholt nach verschiedenen Zeitintervallen durchzuführen, um so die Veränderungen des endokrinen Milieus im zeitlichen Verlauf besser beurteilen zu können.

5.1.2 Vergleich der Melanompatienten mit depressiven Patienten und mit gesunden Kontrollen

Die Cortisolkonzentrationen im Morgenserum weisen nur geringe Unterschiede zwischen den vier hier untersuchten Patientengruppen auf, mit einer Tendenz zu höheren Werten bei depressiven Patienten. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Untersuchungen an größeren Patientengruppen hätten auch hier das Potential, vorhandene Unterschiede aufzudecken.

Die Messungen der BDNF-Konzentrationen ergaben bei Patienten mit depressiver Episode signifikant höhere Mittelwerte im Vergleich zu Melanompatienten mit und ohne Betreuungsbedarf. Auch die Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden wiesen im Mittel etwas höhere Werte auf als die Melanompatienten, diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Dass Patienten mit einer Depression niedrige BDNF-Konzentrationen aufweisen, wie vor dem Hintergrund der Literatur angenommen wurde [87], konnte damit nicht bestätigt werden.

Eine Besonderheit ergab die Auswertung der SLURP1-Konzentrationen: Melanompatienten wiesen im Mittel niedrigere Konzentrationen auf als depressive Patienten und wesentlich niedrigere Konzentrationen als gesunde Probanden. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen aus Melanompatienten und gesunden Kontrollpersonen und zwischen Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf und beiden Gruppen aus depressiven Patienten sind statistisch signifikant.

Hier ergibt sich eine spannende Parallele zu Patienten mit der Hauterkrankung Mal de Meleda: Bei diesen Patienten liegt aufgrund einer Genmutation eine verminderte Expression von SLURP vor, außerdem wurde ein überproportional häufiges Auftreten von Malignen Melanomen beschrieben [92]. Neuere Untersuchungen konnten darüber hinaus eine verminderte Expression von SLURP1 in Zellen von Melanommetastasen im Vergleich zum Primärtumor und zu gesunder Haut nachweisen [98]. Damit liegt die Vermutung nahe, dass SLURP1 einen tumorprotektiven Effekt ausübt.

Niedrige Konzentrationen von SLURP1 sind in dieser Arbeit erstmals bei Melanompatienten ohne die entsprechende Hauterkrankung beschrieben worden.

Unter der Annahme, dass SLURP1 generell bei Melanompatienten erniedrigt vorliegt und zusätzlich unter Stressbelastung vermindert exprimiert wird, aber durch stressreduzierende Interventionen positiv beeinflusst werden kann, ergeben sich vielversprechende neue Möglichkeiten. Insbesondere bei Melanompatienten in frühen Stadien der Erkrankung, in denen tumorspezifische Therapien mit Interferon oder Immunmodulatoren nicht zum Einsatz kommen, bieten psychotherapeutische Interventionen ein großes Potential zur Stressreduktion und damit zur Förderung eines tumorprotektiven endokrinen Milieus. In diesem Bereich sollte weitere Forschung durchgeführt werden, um die hier ermittelten Daten zu reevaluieren. Insbesondere sollten therapeutische Interventionen mit Melanompatienten durch Studien begleitet werden, in die auch die Erhebung von endokrinen Stressmarkern wie SLURP1 mit einbezogen wird.

5.2 Diskussion der Ergebnisse der Fragebögen

Mit einem umfangreichen Fragebogenset wurde die subjektive Belastung der Patienten in den Bereichen Stressbelastung, Ängstlichkeit/Depression und Lebensqualität erhoben.

Bei den beiden Gruppen aus Melanompatienten lagen jeweils frühe Stadien der Erkrankung vor, daher waren keine invasiven Therapien wie Chemotherapie oder Bestrahlung notwendig. Außerdem lag die Stellung der Diagnose teilweise mehrere Wochen zurück, daher ist anzunehmen, dass mit den Fragebögen nicht nur der akute Stress durch Diagnose und Krankheitsfolgen gemessen wurde, sondern dass sich auch chronischer Stress und Belastungen aus der aktuellen Lebenssituation der Patienten in den Antworten widerspiegeln.

Viele Patienten berichteten, dass allein die Mitteilung, dass es sich um eine bösartige Tumorerkrankung handelt, bei Ihnen große Ängste und Unsicherheiten ausgelöst habe. Auch bei guter Prognose und umfangreicher Aufklärung durch die behandelnden Ärzte blieb immer noch die Sorge um mögliche Rezidive bestehen. Vor allem Patienten, die schon vor der Diagnose mit chronischem Stress belastet waren und unter Umständen wenig sozialen Rückhalt im Familien- und Freundeskreis erfahren, sind hier besonders auf Unterstützung angewiesen. Da man aber nicht davon ausgehen kann, dass betroffene Patienten von sich aus professionelle Hilfe nachfragen [123], ist es umso mehr notwendig, in der klinischen Versorgung valide und einfach einzusetzende Instrumente zur Beurteilung der psychosozialen Belastung von Krebspatienten vorzuhalten.

Diskussion

Das in der hier untersuchten Patientenkohorte verwendete Screeningtool zur Identifizierung von Patienten mit hohem Bedarf für psychoonkologische Betreuung konnte diesen Anforderungen gerecht werden. Die oben beschriebenen Eindrücke, wie sie beispielsweise bei den Blutentnahmen eindrücklich von den Patienten beschrieben wurden, konnten durch die Fragebögen zur psychosozialen Belastung bestätigt werden.

Es zeigte sich, dass Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf stärker unter Stress, Ängstlichkeit und Einschränkungen der Lebensqualität leiden als Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf. In allen eingesetzten Fragebögen, mit Ausnahme von einzelnen Subskalen (PSQ Anspannung, PSQ Anforderungen, STAI-X Trait, EORTC Gesamt, EORTC Symptome, SF-12 Physical Component Score) ergab die Auswertung für Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf eine signifikant höhere Belastung.

Diese Ergebnisse entsprechen den Erwartungen und bestätigen, dass das hier verwendete Screeningtool gut geeignet ist, um bei Melanompatienten zwischen Patienten mit und ohne psychoonkologischem Betreuungsbedarf zu unterscheiden.

Es zeigte sich außerdem in den meisten Fragebögen, dass Melanompatienten ohne Betreuungsbedarf eine signifikant niedrigere Belastung aufweisen als Patienten mit Depression, das entsprach ebenfalls den Erwartungen.

Darüber hinaus wurde aber in den Ergebnissen der Fragebögen deutlich, dass die Melanompatienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf sogar stärker belastet waren, als vor dem Hintergrund der Literatur angenommen wurde. In den Teilbereichen Ängstlichkeit, Sorgen, belastende Lebensereignisse und mentale Gesundheit wiesen die Patienten dieser Gruppe ähnliche Werte auf wie depressive Patienten. Die Belastung dieser Patienten sollte also in keinem Fall unterschätzt werden.

Die Vorarbeiten von Fawzy und Boesen legen nahe, dass eine psychosoziale Intervention Einfluss auf die Progression der Erkrankung und das Überleben haben kann, insbesondere bei psychisch belasteten Patienten sowie in frühen Stadien der Erkrankung scheint eine psychotherapeutische Intervention sinnvoll.

Nach den hier vorliegenden Ergebnissen ist es daher zu empfehlen, das hier verwendete Screeningverfahren routinemäßig in der Versorgung von Melanompatienten einzusetzen und für alle Patienten mit positivem Screeningergebnis eine psychoonkologische Versorgung bereit zu halten und therapeutische Interventionen anzubieten. Mit dem hier untersuchten Screeningtool steht damit dem in

Diskussion

der dermatologischen Versorgung tätigen medizinischen Personal ein einfach einzusetzendes Mittel zu Verfügung, mit dem mit wenig Aufwand in der klinischen Routine Patienten mit hoher psychosozialer Belastung identifiziert werden können. Damit könnten Patienten zukünftig gezielt einer psychoonkologischen Betreuung zugewiesen werden.

In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Serumparameter – insbesondere der Messungen von SLURP1 – ergibt sich ein großes Potential, durch Identifizierung von Patienten mit psychosozialer Belastung und Schaffung von Angeboten zur Intervention nicht nur einen positiven Einfluss auf das subjektive Befinden, sondern auch auf das endokrine Milieu auszuüben. Damit könnte die Prognose der betroffenen Patienten verbessert und möglichen Rezidiven der Erkrankung entgegen gewirkt werden.

Wie oben bereits beschrieben, erscheint es sinnvoll, psychotherapeutische Interventionen mit Melanompatienten im Rahmen von Studien zu begleiten, in denen die Effekte der Intervention auf das endokrine Milieu, das subjektive Befinden der Patienten und den Verlauf der Erkrankung beobachtet werden.

Zusammenfassung

An Patienten mit Malignem Melanom, die sich zur Exzision, zum Staging oder zu Nachkontrollen in den Hautkliniken von Gießen und Marburg vorstellten, wurde ein Screening auf psychoonkologischen Betreuungsbedarf durchgeführt. Aus dieser Kohorte wurden 17 Patienten mit Betreuungsbedarf (Patienten PO) und 17 Patienten ohne Betreuungsbedarf (NPO) hinsichtlich ihrer Belastung mit Stress untersucht. Verglichen wurden die subjektiven Belastungen Stress, Ängstlichkeit und Depression und Lebensqualität, außerdem wurden im Serum der Patienten die Stressmediatoren Cortisol, BDNF und SLURP1 gemessen. Patienten mit psychoonkologischem Betreuungsbedarf weisen eine höhere subjektive Belastung mit Stress, Angst und depressiven Symptomen auf als die Kontrollgruppe. Die Werte ähneln denen von Patienten mit Depressionserkrankungen zu Beginn einer stationären Behandlung. Die Konzentrationen der Stressmediatoren zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Melanompatienten mit und ohne Betreuungsbedarf. Das Protein SLURP1 liegt bei beiden Gruppen von Melanompatienten im Mittel in niedrigerer Konzentration vor als bei depressiven Patienten und bei gesunden Kontrollpersonen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass ein Screeningtool aus den vier Komponenten Hornheider Screening Instrument (HSI), Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten (FBK-R10), Distress Thermometer (DT) und Psychoonkologische Basisdokumentation (PO-BaDo) zuverlässig zwischen Patienten mit und ohne Betreuungsbedarf unterscheiden kann und Patienten mit hoher psychosozialer Belastung sicher identifiziert.

Mit SLURP1 rückt ein Parameter in den Fokus, der über das Immunsystem Einfluss auf Tumorkontrolle und Krankheitsverlauf ausüben kann und durch eine stressreduzierende Intervention positiv beeinflusst werden könnte. Dieser Parameter sollte in künftigen Studien berücksichtigt werden.

Abstract

A screening for need of psychological support was realised among patients with Malignant Melanoma who present themselves at the department of dermatology in Gießen and Marburg for excision, staging or follow-up. Among these patients, 17 melanoma-patients with high need for psychological support (PO) and 17 melanoma-patients without (NPO) were examined concerning distress. Quality of life, anxiety, depression and distress were compared and stress mediators (Cortisol, BDNF, SLURP1) were measured. Patients with high need for psychological support showed higher levels of distress, anxiety and depressive symptoms than controls. Their results simulate levels of distress shown by patients with depressive disease before start of anti-depressive therapy. Levels of stress mediators show no significant differences between patients with or without need for psychological support. The protein SLURP1 shows lower expression in melanoma-patients compared to depressive patients and healthy controls.

These results show that a screeningtool of four components is a reliable instrument to distinguish between melanoma-patients with and without need for psychological support and can identify patients with high load of distress.

For further research, attention should be drawn to SLURP1, a parameter that may be influenced by stress-reducing intervention and may itself alter influence of the immunosystem and may thereby enhance tumor control and prevent disease progression.

Abkürzungsverzeichnis

ACSA	Anamnestic comparative self-assessment, Selbstbeurteilungsskala
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
C	Celsius
CA	Cholinerge Achse
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CUP	Cancer of unknown primary, unbekannter Primärtumor
DE	Depressive Episode
DT	Distress Thermometer
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FBK-R10	Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten, Version mit 10 Fragen
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis)
HSI	Hornheider Screening Instrument
ICD-10	International classification of diseases (Diagnoseverzeichnis)
IES	Impact of Event Scale, Fragebogen zu belastenden Lebensereignissen
IL	Interleukin
MCS	Mental component score
MM	Malignes Melanom
NGF	Nerve growth factor
NNA	Neuropeptid-Neurotrophin-Achse
NPO	Kein psychoonkologische Betreuungsbedarf
NT	Neurotrophin
PCS	Physical component score
PO	Psychoonkologischer Betreuungsbedarf
Po BaDo	Psychoonkologische Basisdokumentation
PSQ	Perceived Stress Questionnaire, Fragebogen zum Stresserleben
QLQ30	Quality of Life Questionnaire, Version mit 30 Fragen
RDE	Rezidivierende depressive Störung
RS	Raw Score
SA	Sympathische Achse

Abkürzungsverzeichnis

SF-12	Short Form Fragebogen, Version mit 12 Fragen
SLURP1	Secreted Ly6/uPAR related protein-1
STAI	State and Trait Anxiety Inventory, Fragebogen Angstinventar
TAU	Standardbehandlung (Treatment as usual)
TMD	Total mood disturbance
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TNM	Tumorklassifikation (T Primärtumor; N Nodus; M Metastasen)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

Literatur

- 1 *Moll I, Hrsg. Dermatologie. Stuttgart: Thieme; 2010*
- 2 DermIS - Superficial Spreading Melanoma (SSM) (image).
<http://www.dermis.net/dermisroot/en/17686/image.htm> (04.04.2018)
- 3 DermIS - Superficial Spreading Melanoma (SSM) (image).
<http://www.dermis.net/dermisroot/de/17689/image.htm> (04.04.2018)
- 4 *AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer 032/024OL. Berlin; 2016. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html> (05.12.2016)*
- 5 *Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. Journal of clinical oncology official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009; 27(36): 6199–6206*
- 6 *Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10. Ausg. 2015: RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut); 2015*
- 7 *Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF. Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. Journal of surgical oncology 2011; 104(4): 379–385*
- 8 *Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. European Journal of Cancer 2005; 41(14): 2040–2059*
- 9 *Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. European Journal of Cancer 2005; 41(1): 28–44*
- 10 *Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. European Journal of Cancer 2005; 41(1): 45–60*
- 11 *Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W, Tucker MA. Counseling and DNA testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: A consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium. J Clin Oncol 1999; 17(10): 3245–3251*
- 12 *Tsao H, Sober AJ. Ultraviolet radiation and malignant melanoma. Clinics in dermatology 1998; 16(1): 67–73*
- 13 *Berger MF, Hodis E, Heffernan TP et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. Nature 2012; 485(7399): 502–506*
- 14 *World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A global perspective. Washington, DC: WCRF/AICR; 2007*

Literatur

- 15 *Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C et al.* Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical research* 2008; 25(9): 2097–2116
- 16 *Cogliano VJ, Baan R, Straif K et al.* Preventable exposures associated with human cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2011; 103(24): 1827–1839
- 17 *Robert Koch-Institut.* Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut); 2016
- 18 *Sindrilaru A, Neckermann V, Eigentler T et al.* Häufigkeit und Muster der Tumorerkennung nach Selbstuntersuchung bei Mittel- bis Hochrisiko-Melanompatienten. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology JDDG* 2017; 15(1): 61–69
- 19 *Moschos S, Kirkwood JM.* Present role and future potential of type I interferons in adjuvant therapy of high-risk operable melanoma. *Cytokine & growth factor reviews* 2007; 18(5-6): 451–458
- 20 *Garbe C, Radny P, Linse R et al.* Adjuvant low-dose interferon α 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: A prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Annals of Oncology* 2008; 19(6): 1195–1201
- 21 *Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al.* Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14(1): 7–17
- 22 *Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al.* Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *The New England journal of medicine* 2010; 363(8): 711–723
- 23 *Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al.* Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2011; 364(26): 2517–2526
- 24 *Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE.* Waging war on physical inactivity: Using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. 1985) 2002; 93(1): 3–30
- 25 *Shors AR, Solomon C, McTiernan A, White E.* Melanoma risk in relation to height, weight, and exercise (United States). *Cancer Causes & Control* 2001; 12(7): 599–606
- 26 *Jiang AJ, Rambhatla PV, Eide MJ.* Socioeconomic and lifestyle factors and melanoma: A systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172(4): 885–915
- 27 *Lemogne C, Consoli SM, Melchior M et al.* Depression and the Risk of Cancer: A 15-year Follow-up Study of the GAZEL Cohort. *American Journal of Epidemiology* 2013; 178(12): 1712–1720

- 28 *Gradus JL, Farkas DK, Svensson E et al.* Posttraumatic stress disorder and cancer risk: A nationwide cohort study. *European journal of epidemiology* 2015; 30(7): 563–568
- 29 *Heikkilä K, Nyberg ST, Theorell T et al.* Work stress and risk of cancer: Meta-analysis of 5700 incident cancer events in 116 000 European men and women. *BMJ British Medical Journal* 2013; 346
- 30 *Coker AL, Bond SM, Pirisi LA.* Life Stressors Are an Important Reason for Women Discontinuing Follow-up Care for Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006; 15(2): 321
- 31 *Strine TW, Mokdad AH, Dube SR et al.* The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30(2): 127–137
- 32 *Kodama A, Horikawa T, Suzuki T et al.* Effect of stress on atopic dermatitis: Investigation in patients after the great hanshin earthquake. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(1): 173–176
- 33 *King RM, Wilson GV.* Use of a diary technique to investigate psychosomatic relations in atopic dermatitis. *Journal of psychosomatic research* 1991; 35(6): 697–706
- 34 *Kimyai-Asadi A, Usman A.* The Role of Psychological Stress in Skin Disease. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2001; 5(2): 140–145
- 35 *Lonne-Rahm SB, Rickberg H, El-Nour H et al.* Neuroimmune mechanisms in patients with atopic dermatitis during chronic stress. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(1): 11–18
- 36 *Pavlovic S, Danilchenko M, Tobin DJ et al.* Further exploring the brain-skin connection: stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice. *The Journal of investigative dermatology* 2008; 128(2): 434–446
- 37 *Liezmann C, Klapp B, Peters EM.* Stress, atopy and allergy: A re-evaluation from a psychoneuroimmunologic persepective. *Dermatoendocrinol* 2011; 3(1): 37–40
- 38 *Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH.* Endocrine and immune responses to stress in chronic inflammatory skin disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003; 992: 231–240
- 39 *Russell L, Orellana L, Ugalde A et al.* Exploring Knowledge, Attitudes, and Practice Associated With Meditation Among Patients With Melanoma. *Integrative cancer therapies* 2017: 1534735417699514
- 40 *Horowitz M, Wilner N, Alvarez W.* Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosom Med* 1979; 41(3): 209–218
- 41 *Briere J, Elliott DM.* Clinical Utility of the Impact of Event Scale: Psychometrics in the General Population. *Assessment* 1998; 5(2): 171–180

Literatur

- 42 Zilberg NJ, Weiss DS, Horowitz MJ. Impact of Event Scale: A cross-validation study and some empirical evidence supporting a conceptual model of stress response syndromes. *Journal of consulting and clinical psychology* 1982; 50(3): 407–414
- 43 Bergenmar M, Mansson-Brahme E, Hansson J, Brandberg Y. Surgical resection margins do not influence health related quality of life or emotional distress in patients with cutaneous melanoma: Results of a prospective randomised trial. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery* 2010; 44(3): 146–155
- 44 Kelly B, Raphael B, Smithers M et al. Psychological responses to malignant melanoma. An investigation of traumatic stress reactions to life-threatening illness. *General hospital psychiatry* 1995; 17(2): 126–134
- 45 Söllner W, Zingg-Schir M, Rumpold G et al. Need for supportive counselling--the professionals' versus the patients' perspective. A survey in a representative sample of 236 melanoma patients. *Psychotherapy and psychosomatics* 1998; 67(2): 94–104
- 46 Trask PC, Paterson AG, Hayasaka S et al. Psychosocial characteristics of individuals with non-stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2844–2850
- 47 Brandberg Y, Mansson-Brahme E, Ringborg U, Sjoden PO. Psychological reactions in patients with malignant melanoma. *European Journal of Cancer* 1995; 31A(2): 157–162
- 48 Bergenmar M, Nilsson B, Hansson J, Brandberg Y. Anxiety and Depressive Symptoms Measured by the Hospital Anxiety and Depression Scale as Predictors of Time to Recurrence in Localized Cutaneous Melanoma. *Acta Oncologica* 2004; 43(2): 161–168
- 49 Molassiotis A, Brunton L, Hodgetts J et al. Prevalence and correlates of unmet supportive care needs in patients with resected invasive cutaneous melanoma. *Annals of Oncology* 2014; 25(10): 2052–2058
- 50 Beesley VL, Smithers BM, Khosrotehrani K et al. Supportive care needs, anxiety, depression and quality of life amongst newly diagnosed patients with localised invasive cutaneous melanoma in Queensland, Australia. *Psycho-oncology* 2014
- 51 Tas F, Karabulut S, Guveli H et al. Assessment of Anxiety and Depression Status in Turkish Cutaneous Melanoma Patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention APJCP* 2017; 18(2): 369–373
- 52 Tesio V, Ribero S, Castelli L et al. Psychological characteristics of early-stage melanoma patients: A cross-sectional study on 204 patients. *Melanoma Research* 2017; 27(3): 277–280
- 53 Al-Shakhli H, Harcourt D, Kenealy J. Psychological distress surrounding diagnosis of malignant and nonmalignant skin lesions at a pigmented lesion clinic. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2006; 59(5): 479–486

Literatur

- 54 *Crawford J, Cayley C, Lovibond PF et al.* Percentile Norms and Accompanying Interval Estimates from an Australian General Adult Population Sample for Self-Report Mood Scales (BAI, BDI, CRS-D, CES-D, DASS, DASS-21, STAI-X, STAI-Y, SRDS, and SRAS). *Australian Psychologist* 2011; 46(1): 3–14
- 55 The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine* 1995; 41(10): 1403–1409
- 56 *Radoschewski M.* Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Konzepte und Maße. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2000; 43(3): 165–189
- 57 *Schlesinger-Raab A, Schubert-Fritschle G, Hein R et al.* Quality of life in localised malignant melanoma. *Annals of oncology official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010; 21(12): 2428–2435
- 58 *Schubert-Fritschle G, Schlesinger-Raab A, Hein R et al.* Quality of life and comorbidity in localized malignant melanoma: Results of a German population-based cohort study. *International journal of dermatology* 2013; 52(6): 693–704
- 59 *Newton-Bishop JA, Nolan C, Turner F et al.* A quality-of-life study in high-risk (thickness = or 2 mm) cutaneous melanoma patients in a randomized trial of 1-cm versus 3-cm surgical excision margins. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9(2): 152–159
- 60 *Blum A, Blum D, Stroebel W et al.* Psychosoziale Belastung und subjektives Erleben von Melanompatienten in der ambulanten Nachsorge. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2003; 53(6): 258–266
- 61 *Kluge F.* Etymologisches Wörterbuch der deutschen Sprache. Berlin [u.a.]: de Gruyter; 2011
- 62 *Cannon WB.* Bodily changes in pain, hunger, fear and rage: An account of recent researches into the function of emotional excitement. New York, London: D. Appleton and Co; 1927
- 63 *Selye H.* Stress and the General Adaptation Syndrome*. *Br Med J* 1950; 1(4667): 1383–1392
- 64 *Lazarus RS.* Stress, appraisal, and coping. New York [u.a.]: Springer; 1984
- 65 *Dhabhar FS, McEwen BS.* Acute Stress Enhances while Chronic Stress Suppresses Cell-Mediated Immunity in Vivo: A Potential Role for Leukocyte Trafficking. *Brain Behav Immun* 1997; 11(4): 286–306
- 66 *McEwen BS.* Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European journal of pharmacology* 2008; 583(2–3): 174–185
- 67 *Goldstein DS, Kopin IJ.* Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis. *Endocr Regul* 2008; 42(4): 111–119

- 68 *Gilbey MP, Spyer KM*. Essential organization of the sympathetic nervous system. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism* 1993; 7(2): 259–278
- 69 *Weitzman ED, Fukushima D, Nogueira C et al*. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33(1): 14–22
- 70 *Klinke R, Hrsg*. Physiologie: 68 Tabellen. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2010
- 71 *Dhabhar FS, McEwen BS*. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(3): 1059–1064
- 72 *Grayson J, Dooley NJ, Koski IR, Blaese RM*. Immunoglobulin production induced in vitro by glucocorticoid hormones: T cell-dependent stimulation of immunoglobulin production without B cell proliferation in cultures of human peripheral blood lymphocytes. *J Clin Invest* 1981; 68(6): 1539–1547
- 73 *Glaser R, MacCallum RC, Laskowski BF et al*. Evidence for a Shift in the Th-1 to Th-2 Cytokine Response Associated With Chronic Stress and Aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2001; 56(8): M477-M482
- 74 *Castellani ML, Galzio RJ, Felaco P et al*. VEGF, substance P and stress, new aspects: a revisited study. *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 2010; 24(3): 229–237
- 75 *Hosomi S, Yamashita T, Aoki M, Tohyama M*. The p75 receptor is required for BDNF-induced differentiation of neural precursor cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 301(4): 1011–1015
- 76 *Peters EMJ, Kuhlmei A, Tobin DJ et al*. Stress exposure modulates peptidergic innervation and degranulates mast cells in murine skin. *Brain Behav Immun* 2005; 19(3): 252–262
- 77 *Viac J, Gueniche A, Doutremepuich JD et al*. Substance P and keratinocyte activation markers: An in vitro approach. *Archives of dermatological research* 1996; 288(2): 85–90
- 78 *Raap U, Werfel T, Goltz C et al*. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis. *Allergy* 2006; 61(12): 1416–1418
- 79 *Rössing K, Novak N, Mommert S et al*. Brain-derived neurotrophic factor is increased in serum and skin levels of patients with chronic spontaneous urticaria. *Clinical and experimental allergy journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2011; 41(10): 1392–1399
- 80 *Singh LK, Pang X, Alexacos N et al*. Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin, and substance P: A link to neurogenic skin disorders. *Brain Behav Immun* 1999; 13(3): 225–239
- 81 *Alleva E, Santucci D*. Psychosocial vs. “physical” stress situations in rodents and humans. *Physiology & Behavior* 2001; 73(3): 313–320

- 82 *Mitoma M, Yoshimura R, Sugita A et al.* Stress at work alters serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in healthy volunteers: BDNF and MHPG as possible biological markers of mental stress? *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2008; 32(3): 679–685
- 83 *Song L, Che W, Min-Wei W et al.* Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2006; 83(2): 186–193
- 84 *Itoh T, Tokumura M, Abe K.* Effects of rolipram, a phosphodiesterase 4 inhibitor, in combination with imipramine on depressive behavior, CRE-binding activity and BDNF level in learned helplessness rats. *European journal of pharmacology* 2004; 498(1-3): 135–142
- 85 *Cao L, Liu X, Lin E-JD et al.* Environmental and genetic activation of a brain-adipocyte BDNF/leptin axis causes cancer remission and inhibition. *Cell* 2010; 142(1): 52–64
- 86 *Xiao R, Bergin SM, Huang W et al.* Environmental and Genetic Activation of Hypothalamic BDNF Modulates T-cell Immunity to Exert an Anticancer Phenotype. *Cancer immunology research* 2016; 4(6): 488–497
- 87 *Brunoni AR, Lopes M, Fregni F.* A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: Implications for the role of neuroplasticity in depression. *The international journal of neuropsychopharmacology* 2008; 11(8): 1169–1180
- 88 *Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M et al.* Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405(6785): 458–462
- 89 *Borovikova LV, Ivanova S, Nardi D et al.* Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation. *Auton Neurosci* 2000; 85(1-3): 141–147
- 90 *Wang H, Yu M, Ochani M et al.* Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003; 421(6921): 384–388
- 91 *Chimienti F, Hogg RC, Plantard L et al.* Identification of SLURP-1 as an epidermal neuromodulator explains the clinical phenotype of Mal de Meleda. *Human Molecular Genetics* 2003; 12(22): 3017–3024
- 92 *Nakajima K, Nakano H, Takiyoshi N et al.* Papillon-Lefevre syndrome and malignant melanoma. A high incidence of melanoma development in Japanese palmoplantar keratoderma patients. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2008; 217(1): 58–62
- 93 *Eckl KM, Stevens HP, Lestringant GG et al.* Mal de Meleda (MDM) caused by mutations in the gene for SLURP-1 in patients from Germany, Turkey, Palestine, and the United Arab Emirates. *Human genetics* 2003; 112(1): 50–56
- 94 *Tjiu J-W, Lin P-J, Wu W-H et al.* SLURP1 mutation-impaired T-cell activation in a family with mal de Meleda. *The British journal of dermatology* 2011; 164(1): 47–53

Literatur

- 95 *Chernyavsky AI, Galitovskiy V, Shchepotin IB, Grando SA.* Anti-inflammatory effects of the nicotinic peptides SLURP-1 and SLURP-2 on human intestinal epithelial cells and immunocytes. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 609086
- 96 *Lyukmanova EN, Shulepko MA, Bychkov ML et al.* Human SLURP-1 and SLURP-2 Proteins Acting on Nicotinic Acetylcholine Receptors Reduce Proliferation of Human Colorectal Adenocarcinoma HT-29 Cells. *Acta Naturae* 2014; 6(4): 60–66
- 97 *Arredondo J, Chernyavsky AI, Webber RJ, Grando SA.* Biological effects of SLURP-1 on human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2005; 125(6): 1236–1241
- 98 *Bergqvist C, Kadara H, Hamie L et al.* SLURP-1 is mutated in Mal de Meleda, a potential molecular signature for melanoma and a putative squamous lineage tumor suppressor gene. *International journal of dermatology* 2018; 57(2): 162–170
- 99 *Peters EMJ, Michenko A, Kupfer J et al.* Mental stress in atopic dermatitis--neuronal plasticity and the cholinergic system are affected in atopic dermatitis and in response to acute experimental mental stress in a randomized controlled pilot study. *PLoS One* 2014; 9(12): e113552
- 100 *Marconi A, Panza MC, Bonnet-Duquennoy M et al.* Expression and function of neurotrophins and their receptors in human melanocytes. *International journal of cosmetic science* 2006; 28(4): 255–261
- 101 *Innominato PF, Libbrecht L, van den Oord, J J.* Expression of neurotrophins and their receptors in pigment cell lesions of the skin. *The Journal of pathology* 2001; 194(1): 95–100
- 102 *Yang EV, Kim S-j, Donovan EL et al.* Norepinephrine upregulates VEGF, IL-8, and IL-6 expression in human melanoma tumor cell lines: Implications for stress-related enhancement of tumor progression. *Brain Behav Immun* 2009; 23(2): 267–275
- 103 *Dobos J, Kenessey I, Tímár J, Ladányi A.* Glucocorticoid Receptor Expression and Antiproliferative Effect of Dexamethasone on Human Melanoma Cells. *Pathology & Oncology Research* 2011; 17(3): 729–734
- 104 *Lammerding-Köppel M, Noda S, Blum A et al.* Immunohistochemical localization of muscarinic acetylcholine receptors in primary and metastatic malignant melanomas. *Journal of Cutaneous Pathology* 1997; 24(3): 137–144
- 105 *Truzzi F, Marconi A, Lotti R et al.* Neurotrophins and their receptors stimulate melanoma cell proliferation and migration. *The Journal of investigative dermatology* 2008; 128(8): 2031–2040
- 106 *Smilowitz HM, Sasso D, Lee EW et al.* Therapy model for advanced intracerebral B16 mouse melanoma using radiation therapy combined with immunotherapy. *Cancer immunology, immunotherapy CII* 2013; 62(7): 1187–1197

Literatur

- 107 *Mattei F, Schiavoni G, Ninno A de et al.* A multidisciplinary study using in vivo tumor models and microfluidic cell-on-chip approach to explore the cross-talk between cancer and immune cells. *Journal of immunotoxicology* 2014; 11(4): 337–346
- 108 *Chien C-H, Lee M-J, Liou H-C et al.* Local immunosuppressive microenvironment enhances migration of melanoma cells to lungs in DJ-1 knockout mice. *PloS one* 2015; 10(2): e0115827
- 109 *Visintainer MA, Volpicelli JR, Seligman ME.* Tumor rejection in rats after inescapable or escapable shock. *Science* 1982; 216(4544): 437–439
- 110 *Sa-Rocha VM, Sa-Rocha LC, Palermo-Neto J.* Variations in behavior, innate immunity and host resistance to B16F10 melanoma growth in mice that present social stable hierarchical ranks. *Physiology & Behavior* 2006; 88(1-2): 108–115
- 111 *Trask PC, Paterson AG, Griffith KA et al.* Cognitive-behavioral intervention for distress in patients with melanoma: comparison with standard medical care and impact on quality of life. *Cancer* 2003; 98(4): 854–864
- 112 *Fawzy FI.* A Structured Psychiatric Intervention for Cancer Patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(8): 720
- 113 *Fawzy FI.* A Structured Psychiatric Intervention for Cancer Patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(8): 729
- 114 *Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS et al.* Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(9): 681–689
- 115 *Fawzy FI, Canada AL, Fawzy NW.* Malignant melanoma: effects of a brief, structured psychiatric intervention on survival and recurrence at 10-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(1): 100–103
- 116 *Boesen EH, Ross L, Frederiksen K et al.* Psychoeducational intervention for patients with cutaneous malignant melanoma: a replication study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(6): 1270–1277
- 117 *Boesen EH, Boesen SH, Frederiksen K et al.* Survival after a psychoeducational intervention for patients with cutaneous malignant melanoma: a replication study. *J Clin Oncol* 2007; 25(36): 5698–5703
- 118 *Herschbach P.* The need for treatment in psychooncology. *Der Onkologe* 2006; 12(1): 41–47
- 119 *Kasparian NA.* Psychological stress and melanoma: Are we meeting our patients' psychological needs? *Clinics in dermatology* 2013; 31(1): 41–46

Literatur

- 120 AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. Leitlinienreport 1.0; AWMF-Registernummer: 032/051 OL; 2014.
<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (05.12.2016)
- 121 Loquai C, Scheurich V, Syring N et al. Characterizing psychosocial distress in melanoma patients using the expert rating instrument PO-Bado SF. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(12): 1676–1684
- 122 Herschbach P, Weis J(H). Screeningverfahren in der Psychoonkologie: Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten. Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft e.V; 2008
- 123 Nolte S, van der Mei, Sicco H, Strehl-Schwarz K et al. Comparison of patient-reported need of psycho-oncologic support and the doctor's perspective: how do they relate to disease severity in melanoma patients? *Psycho-oncology* 2015
- 124 Strittmatter G. Indikation zur Intervention in der Psychoonkologie. Hochschulschrift. Münster, New York: Waxmann; 1997
- 125 Book K, Marten-Mittag B, Henrich G et al. Distress screening in oncology-evaluation of the Questionnaire on Distress in Cancer Patients-short form (QSC-R10) in a German sample. *Psycho-oncology* 2011; 20(3): 287–293
- 126 Mehnert A, Müller D, Lehmann C, Koch U. Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 2006; 54(3): 213–223
- 127 Herschbach P, Brandl T, Knight L, Keller M. Einheitliche Beschreibung des subjektiven Befindens von Krebspatienten: Entwicklung einer psychoonkologischen Basisdokumentation (PO-Bado). *Dtsch Arztebl International* 2004; 101(12): A-799
- 128 Rumpold G, Augustin M, Zschocke I et al. The validity of the Hornheide questionnaire for psychosocial support in skin tumor patients: a survey in an Austrian and German outpatient population with melanoma. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 2001; 51(1): 25–33
- 129 Herschbach P, Marten-Mittag B, Henrich G. Revision und psychometrische Prüfung des Fragebogens zur Belastung von Krebskranken (FBK-R23). *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 2003; 12(2): 69–76
- 130 Mitchell AJ. Pooled results from 38 analyses of the accuracy of distress thermometer and other ultra-short methods of detecting cancer-related mood disorders. *Journal of clinical oncology official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(29): 4670–4681

Literatur

- 131 Knight L, Mussell M, Brandl T et al. Development and psychometric evaluation of the Basic Documentation for Psycho-Oncology, a tool for standardized assessment of cancer patients. *Journal of psychosomatic research* 2008; 64(4): 373–381
- 132 Levenstein S, Prantera C, Varvo V et al. Development of the perceived stress questionnaire: A new tool for psychosomatic research. *Journal of psychosomatic research* 1993; 37(1): 19–32
- 133 Fliege H, Rose M, Arck P et al. The Perceived Stress Questionnaire (PSQ) reconsidered: validation and reference values from different clinical and healthy adult samples. *Psychosom Med* 2005; 67(1): 78–88
- 134 Kocalevent R-D, Hinz A, Brähler E, Klapp BF. Regionale und individuelle Faktoren von Stresserleben in Deutschland: Ergebnisse einer repräsentativen Befragung mit dem Perceived Stress Questionnaire (PSQ). *Gesundheitswesen* 2011; 73(12): 829–834
- 135 Ferring D, Filipp S-H. Teststatistische Überprüfung der Impact of Event-Skala: Befunde zu Reliabilität und Stabilität. *Diagnostica* 1994; 40(4): 344–362
- 136 Maercker A, Schützwohl M. Erfassung von psychischen Belastungsfolgen: Die Impact of Event Skala-revidierte Version. *Diagnostica* 1998; 44(3): 130–141
- 137 Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; 67(6): 361–370
- 138 Herrero MJ, Blanch J, Peri JM et al. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *General hospital psychiatry* 2003; 25(4): 277–283
- 139 Roberts SB, Bonnici DM, Mackinnon AJ, Worcester MC. Psychometric evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) among female cardiac patients. *British Journal of Health Psychology* 2001; 6(4): 373–383
- 140 Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP et al. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychological medicine* 1997; 27(2): 363–370
- 141 Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. Hospital anxiety and depression scale: HADS-D. Bern; 2011
- 142 Hinz A, Brähler E. Normative values for the hospital anxiety and depression scale (HADS) in the general German population. *Journal of psychosomatic research* 2011; 71(2): 74–78
- 143 Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale-A review of validation data and clinical results. *Journal of psychosomatic research* 1997; 42(1): 17–41
- 144 Spielberger CD. Anxiety current trends in theory and research: 2. New York u.a.: Acad. Press; 1972

Literatur

- 145 *Laux L.* Das State-Trait-Angstinventar: STAI. Weinheim: Beltz; 1981
- 146 *Oei TP, Evans L, Crook GM.* Utility and validity of the STAI with anxiety disorder patients. The British journal of clinical psychology 1990; 29 (Pt 4): 429–432
- 147 *Knight RG, Waal-Manning HJ, Spears GF.* Some norms and reliability data for the State-Trait Anxiety Inventory and the Zung Self-Rating Depression scale. The British journal of clinical psychology 1983; 22 (Pt 4): 245–249
- 148 *Kennedy BL, Schwab JJ, Morris RL, Beldia G.* Assessment of State and Trait Anxiety in Subjects with Anxiety and Depressive Disorders. Psychiatric Quarterly 2001; 72(3): 263–276
- 149 *Bieling PJ, Antony MM, Swinson RP.* The State-Trait Anxiety Inventory, Trait version: structure and content re-examined. Behaviour Research and Therapy 1998; 36(7–8): 777–788
- 150 *Aaronson NK.* The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute 1993(85): 365–376
- 151 *Fayers P, Aaronson N, Bjordal K et al.* The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Brüssel; 2001
- 152 *Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S.* Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: The QLQ-C30 (+ 3). J Clin Oncol 1998; 16(3): 1188–1196
- 153 *Klee M, Groenvold M, Machin D.* Quality of Life of Danish Women: Population-Based Norms for the EORTC QLQ-C30. Quality of Life Research 1997; 6(1): 27–34
- 154 *Michelson H, Bolund C, Nilsson B, Brandberg Y.* Health-related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30--reference values from a large sample of Swedish population. Acta oncologica (Stockholm, Sweden) 2000; 39(4): 477–484
- 155 *Waldmann A, Schubert D, Katalinic A.* Normative data of the EORTC QLQ-C30 for the German population: A population-based survey. PloS one 2013; 8(9): e74149
- 156 *Schwarz R, Hinz A.* Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. European Journal of Cancer 2001; 37(11): 1345–1351
- 157 *Ware JE, JR, Sherbourne CD.* The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Medical care 1992; 30(6): 473–483
- 158 *McHorney CA, Ware JE, JR, Raczek AE.* The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Medical care 1993; 31(3): 247–263

Literatur

- 159 *McHorney CA, Ware JE, JR, Lu JF, Sherbourne CD*. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Medical care* 1994; 32(1): 40–66
- 160 *Ware J, JR, Kosinski M, Keller SD*. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996; 34(3): 220–233
- 161 *Gandek B, Ware JE, Aaronson NK et al*. Cross-Validation of Item Selection and Scoring for the SF-12 Health Survey in Nine Countries. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; 51(11): 1171–1178
- 162 *Ware JE, Kosinski M, Keller SD*. SF-12: How to score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales. Boston, Massachusetts; 1995
- 163 *Bernheim JL, Buyse M*. The Anamnestic Comparative Self-Assessment for Measuring the Subjective Quality of Life of Cancer Patients. *Journal of Psychosocial Oncology* 1993; 1(4): 25–38
- 164 *Bernheim JL, Theuns P, Mazaheri M et al*. The Potential of Anamnestic Comparative Self-Assessment (ACSA) to Reduce Bias in the Measurement of Subjective Well-Being. *J Happiness Stud* 2006; 7(2): 227–250

Anlagen

Anlage 1: Datentabellen

Tabelle 41: Eigenschaften Gruppe Malignes Melanom NPO

Studien-nummer	Screening-nummer	Alter	Geschlecht	Stadium TNM	Stadium AJCC	Breslow Index	Klassifikation	Lokalisation
PO 001	SC 1	48	männl	pT1aN0M0	IA	0,88	Lentigo maligna	nasolabial links
PO 003	SC 3	49	weibl	pT1aN0M0	IA	0,7	superfiziell spreitend	gluteal, paraanal links
PO 010	SC 10	39	männl	pTis	0	0,1	superfiziell spreitend	Gesäß rechts
PO 011	SC 11	65	weibl	pT1aN0M0	IA	0,48	superfiziell- spreitend	Oberschenkel rechts
PO 013	SC 13	40	weibl	pT1aN0M0	IA	0,9	spitzoides Melanom	Oberschenkel dorsal links
PO 019	SC 387	56	weibl	pT1aN0M0	IA	0,4	superfiziell spreitend	infrascapulär
PO 020	SC 388	60	männl	pT3aN0M0	IIA	2,25	nicht bekannt	Schulter links
PO 021	SC 389	57	männl	pT1bN0M0	IB	1	Exulzerierend	Flanke rechts
PO 022	SC 390	49	weibl	pT1aN0M0	IA	0,6	superfiziell spreitend	Knie rechts
PO 023	SC 428	46	weibl	pT1aN0M0	IA	0,5	superfiziell spreitend	Oberschenkel rechts
PO 024	SC 429	51	weibl	pT1aN0M0	IA	0,45	superfiziell spreitend	Zehenzwische nraum rechts
PO 025	SC 430	52	weibl	pT1aN0M0	IA	0,82	superfiziell spreitend	Unterbauch rechts
PO 026	SC 431	41	weibl	pT1aN0M0	IA	0,2	superfiziell spreitend	Oberschenkel links
PO 029	SC 434	64	männl	pT2aN0M0	IB	1,6	Lentigo maligna	Augenbraue links
PO 030	SC 435	41	weibl	pT1aN0M0	IA	0,2	Lentigo maligna	Wange rechts
PO 032	SC 484	47	männl	pT1aN0M0	IA	0,3	nicht bekannt	Oberschenkel links
PO 037	SC 500	53	männl	pT1aN0M0	IA	0,4	nicht bekannt	Flanke links

Tabelle 42: Gruppe Malignes Melanom PO

Studien-nummer	Screening-nummer	Alter	Geschlecht	Stadium TNM	Stadium AJCC	Breslow Index	Klassifikation	Lokalisation
PO 002	SC 2	30	männl	pT1aN0M0	IA	0,7	nävöides Melanom	Stirn links
PO 004	SC 4	34	weibl	pT1bN0M0	IB	0,5	Akrolentiginöses MM	Ohr links
PO 005	SC 5	51	weibl	pTis	0	0,1	Lentigo maligna	Schläfe links
PO 008	SC 8	50	männl	pT4aN0M0	IIB	4,3	Compound-Nävus	axillär rechts
PO 009	SC 9	64	weibl	pT1aN0M0	IA	0,5	superfiziell-spreitend	Rücken
PO 012	SC 12	49	weibl	pT1aN0M0	IA	0,2	Nicht bekannt	Rücken paravertebral
PO 014	SC 14	38	weibl	pT1aN0M0	IA	0,9	spitzoides Melanom	Oberschenkel dorsal links
PO 015	SC 15	37	weibl	pT1bN0M0	IB	0,92	Lentigo simplex	gluteal rechts
PO 016	SC 16	32	männl	pT2aN0M0	IB	1,5	kleinknotiges MM	subscapulär dorsal rechts
PO 017	SC 17	47	weibl	pTis	0	0,1	Melanoma in situ	Schulter rechts
PO 018	SC 18	50	weibl	pT1aN0M0	IA	0,5	superfiziell-spreitend	Rücken lumbal links
PO 027	SC 432	62	weibl	pT3bN0M0	IIB	2,8	Amelanotisches MM akraler Typ	Sprunggelenk li
PO 028	SC 433	35	männl	pT2aN0M0	IB	1,4	Nicht bekannt	linke Brust
PO 031	SC 436	61	weibl	pT1aN0M0	IA	0,4	superfiziell spreitend	Schulter links
PO 034	SC 496	64	weibl	pT2aN0M0	IB	1,8	Nicht bekannt	Oberarm links
PO 035	SC 499	35	weibl	pT1bN0M0	IB	0,38	spitzoides Melanom	Wade links
PO 036	SC 483	41	männl	pT2aN0M0	IB	1,1	oberflächlich knotiges MM	Brust

Tabelle 43: Eigenschaften beide Gruppen Depressive Patienten

Patienten DE			Patienten RDE		
Studien-nummer	Alter	Geschlecht	Studien-nummer	Alter	Geschlecht
117.1	38	weibl	114.1	42	weibl
180.1	37	weibl	122.1	55	weibl
197.1	42	weibl	127.1	40	männl
198.1	45	weibl	131.1	54	weibl
203.1	55	weibl	154.1	44	weibl
209.1	42	weibl	160.1	52	weibl
258.1	30	weibl	161.1	47	männl
264.1	32	weibl	171.1	30	weibl
266.1	35	weibl	175.1	47	weibl
270.1	57	männl	190.1	53	männl
296.1	49	weibl	193.1	48	weibl
302.1	52	weibl	289.1	41	männl
310.1	54	männl	298.1	53	weibl
315.1	58	männl	319.1	59	weibl
325.1	57	männl	320.1	48	weibl
331.1	50	weibl	326.1	50	männl

Tabelle 44: Ergebnisse der Serumparameter Cortisol, BDNF und SLURP1

Patienten- nummern				Patienten- nummern			
Patienten MM	Cortisol	BDNF	SLURP1	Depr. Patienten	Cortisol	BDNF	SLURP1
PO 001	98,04	35,51	1,04	117.1	127,12	60,43	6,27
PO 003	119,80	53,05	6,79	180.1	74,68	49,73	3,98
PO 010	94,06	46,30	6,23	197.1	117,34	27,71	1,19
PO 011	76,54	22,34	1,34	198.1	103,11	29,26	3,08
PO 013	100,05	23,23	0,34	203.1	89,52	36,15	3,22
PO 019	167,88	53,12	2,95	209.1	91,96	58,36	0,22
PO 020	82,77	38,77	0,34	258.1	114,17	33,77	1,36
PO 021	130,07	37,90	0,52	264.1	136,57	33,77	4,90
PO 022	98,04	43,13	0,99	266.1	97,44	34,05	3,36
PO 023	63,64	25,08	2,08	270.1	117,64	31,26	1,18
PO 024	75,71	25,21	1,46	296.1	88,00	58,37	1,46
PO 025	79,06	10,37	2,56	302.1	185,02	71,63	1,39
PO 026	137,59	24,36	0,54	310.1	176,09	53,96	2,72
PO 029	103,07	17,86	1,09	315.1	103,85	42,28	8,46
PO 030	102,33	22,44	1,99	325.1	141,94	76,01	4,81
PO 032	122,51	11,83	0,12	331.1	104,01	31,30	0,60
PO 037	132,64	17,14	3,59	114.1	69,94	50,36	5,68
PO 002	109,32	39,40	0,38	122.1	154,43	73,55	6,75
PO 004	109,68	30,76	3,80	127.1	155,87	18,61	1,64
PO 005	118,82	44,25	4,26	131.1	61,85	48,58	2,71
PO 008	209,48	51,27	1,46	154.1	75,40	31,15	1,99
PO 009	66,90	49,32	1,31	160.1	177,86	35,92	1,56
PO 012	91,27	16,58	1,27	161.1	105,63	16,63	0,24
PO 014	91,82	25,87	0,40	171.1	140,50	47,30	2,66
PO 015	86,55	55,51	0,45	175.1	121,33	33,00	4,88
PO 016	89,92	26,09	0,84	190.1	174,06	29,17	1,04
PO 017	125,66	34,41	1,20	193.1	82,87	32,10	8,31
PO 018	72,21	45,96	3,40	289.1	71,01	38,51	8,10
PO 027	68,40	12,11	1,04	298.1	102,51	52,40	0,39
PO 028	103,63	14,24	0,25	319.1	67,46	44,20	7,29
PO 031	59,55	19,55	0,15	320.1	159,38	42,28	0,19
PO 034	77,64	17,86	4,22	326.1	161,52	32,12	2,34
PO 035	76,89	34,21	0,49				
PO 036	169,72	33,01	0,32				

Anlagen

Tabelle 45: Auswertung der Fragebögen zur psychosozialen Belastung

Patienten- nummer	PSQ Gesamt	PSQ Sorgen	PSQ An- spannung	PSQ Freude	PSQ Anforder- ungen	IES	HADS Angst	HADS Depression	STAI-X State	STAI-X Trait	EORTC Gesamt	EORTC Funktion	EORTC Symptome	SF-12 PCS	SF-12 MCS	ACSA
PO 001	25,00	26,67	20,00	86,67	40,00	0	3	0	20	28	83,33	91,11	15,38	57,23	55,93	4
PO 003	30,00	13,33	40,00	40,00	6,67	0	4	5	34	30	50,00	82,22	15,38	42,17	56,25	0
PO 010	35,00	33,33	33,33	66,67	40,00	0	4	0	30	32	50,00	71,11	35,90	55,89	52,99	2
PO 011	6,67	13,33	13,33	100,00	0,00	19	6	5	31	32	50,00	77,78	17,95	50,55	53,50	2
PO 013	78,33	53,33	100,00	13,33	73,33	42	20	13	70	58	41,67	53,33	20,51	59,80	33,12	-4
PO 019	20,00	0,00	33,33	80,00	26,67	0	6	1	41	34	91,67	100,00	10,26	54,30	55,45	4
PO 020	10,00	6,67	0,00	93,33	26,67	3	3	1	22	25	100,00	100,00	0,00	54,84	59,78	4
PO 021	33,33	33,33	40,00	73,33	33,33	7	7	4	37	38	50,00	77,78	25,64	49,80	53,00	1
PO 022	3,33	6,67	0,00	100,00	6,67	0	0	0	21	23	100,00	93,33	2,56	55,91	55,87	4
PO 023	68,33	73,33	73,33	60,00	86,67	4	12	8	46	50	66,67	51,11	38,46	34,52	24,80	-1
PO 024	51,67	3,00	53,33	46,67	66,67	0	6	10	32	42	50,00	60,00	38,46	24,11	60,18	1
PO 025	15,00	20,00	6,67	93,33	26,67	11	5	0	29	26	33,33	82,22	5,13	49,86	52,80	0
PO 026	61,67	33,33	80,00	26,67	60,00	57	18	7	58	52	66,67	71,11	23,08	52,79	47,53	0
PO 029	15,00	0,00	13,33	53,33	0,00	1	0	2	29	29	83,33	97,78	5,13	49,62	59,06	0
PO 030	56,67	40,00	60,00	40,00	66,67	0	7	5	34	39	50,00	51,11	46,15	33,24	43,76	0
PO 032	50,00	33,33	60,00	66,67	73,33	0	7	7	35	37	83,33	84,44	10,26	53,13	43,82	-2
PO 037	33,33	33,33	33,33	66,67	33,33	0	0	1	38	38	100,00	97,78	2,56	54,84	59,78	4
PO 002	35,00	33,33	33,33	73,33	46,67	38	7	1	39	36	41,67	64,44	25,64	37,03	43,82	-1
PO 004	60,00	66,67	66,67	33,33	40,00	53	18	11	31	31	50,00	64,44	23,08	56,69	30,23	2
PO 005	60,00	46,67	73,33	33,33	53,33	46	16	6	59	45	50,00	53,33	33,33	37,94	36,34	-1
PO 008	41,67	40,00	53,33	40,00	13,33	0	9	9	37	40	16,67	44,44	66,67	35,00	34,54	-4
PO 009	26,67	33,33	20,00	60,00	13,33	26	5	9	30	30	66,67	66,67	20,51	49,50	44,63	4
PO 012	83,33	80,00	73,33	13,33	93,33	26	13	11	43	56	66,67	73,33	33,33	56,22	36,97	-2
PO 014	51,67	40,00	40,00	60,00	86,67	0	7	3	31	30	25,00	31,11	51,28	45,63	21,01	-2

Anlagen

PO 015	45,00	33,33	33,33	60,00	73,33	16	4	2	38	34	58,33	66,67	38,46	52,41	40,19	1
PO 016	48,33	53,33	53,33	60,00	46,67	66	7	2	38	51	83,33	91,11	10,26	53,82	48,30	1
PO 017	75,00	40,00	80,00	6,67	86,67	13	12	9	60	47	33,33	48,89	10,26	36,50	36,71	-2
PO 018	60,00	26,67	60,00	26,67	80,00	7	10	7	51	38	50,00	42,22	35,90	37,32	31,47	0
PO 027	50,00	40,00	53,33	26,67	33,33	26	Keine Angaben	Keine Angaben	51	44	58,33	73,33	35,90	47,42	32,97	-2
PO 028	40,00	53,33	40,00	40,00	6,67	7	5	2	35	38	41,67	68,89	30,77	43,40	44,27	-4
PO 031	31,67	13,33	26,67	60,00	46,67	0	3	2	24	22	83,33	97,78	2,56	56,02	52,73	3
PO 034	58,33	60,00	46,67	20,00	46,67	11	11	11	49	50	50,00	68,89	15,38	55,72	35,56	-2
PO 035	73,33	60,00	73,33	13,33	73,33	0	13	12	46	58	50,00	51,11	25,64	55,87	22,10	-4
PO 036	66,67	60,00	86,67	26,67	46,67	33	15	10	58	59	50,00	73,33	17,95	62,66	25,80	-4
117.1	63,33	60,00	66,67	33,33	60,00	0	14	10	49	63				29,91	18,72	
180.1	71,67	60,00	80,00	6,67	53,33	15	9	12	55	53				34,09	22,57	
197.1	68,33	60,00	86,67	33,33	60,00	48	9	10	41	45				33,95	27,06	
198.1	73,33	46,67	86,67	6,67	66,67	55	10	18	73	43				42,64	20,52	
203.1	76,67	73,33	86,67	13,33	60,00	28	15	14	64	71				34,97	26,79	
209.1	91,67	100,00	100,00	33,33	100,00	50	19	10	59	65				22,06	25,87	
258.1	28,33	20,00	53,33	66,67	6,67	48	10	4	54	40				55,25	31,97	
264.1	58,33	26,67	86,67	20,00	40,00	1	8	13	49	59				57,17	21,26	
266.1	28,33	20,00	53,33	66,67	6,67	0	9	11	43	43				54,60	32,98	
270.1	56,67	53,33	73,33	53,33	53,33	0	6	3	44	36				57,49	27,65	
296.1	48,33	26,67	66,67	60,00	60,00	16	16	13	68	69				44,42	26,94	
302.1	96,67	93,33	93,33	0,00	100,00	0	11	11	45	57				28,44	24,90	
310.1	65,00	66,67	66,67	33,33	60,00	17	9	13	64	69				30,99	27,25	
315.1	53,33	46,67	66,67	26,67	26,67	33	13	14	45	50				48,62	45,38	
325.1	80,00	86,67	80,00	6,67	60,00	20	10	14	60	64				56,33	18,70	
331.1	71,67	100,00	73,33	13,33	26,67	18	7	14	53	60				28,58	34,25	
114.1	55,00	26,67	66,67	33,33	60,00	0	6	9	62	57				41,64	26,78	

Anlagen

122.1	51,67	40,00	53,33	13,33	26,67	52	8	14	64	59		53,20	18,54
127.1	96,67	93,33	100,00	6,67	100,00	0	12	16	65	64		33,95	27,06
131.1	71,67	73,33	66,67	40,00	86,67	0	20	16	66	64		51,54	12,51
154.1	75,00	93,33	73,33	20,00	53,33	6	14	10	38	59		54,30	22,13
160.1	45,00	73,33	46,67	60,00	20,00	0	13	6	70	66		27,94	34,68
161.1	83,33	93,33	73,33	0,00	66,67	17	6	16	40	52		38,65	24,00
171.1	41,67	33,33	46,67	26,67	13,33	0	4	4	38	48		56,32	33,33
175.1	58,33	53,33	53,33	40,00	66,67	0	6	5	64	55		27,29	41,77
190.1	40,00	20,00	40,00	33,33	33,33	6	7	10	45	45		40,17	45,55
193.1	75,00	73,33	86,67	20,00	60,00	25	13	14	63	72		36,43	32,24
289.1	75,00	93,33	93,33	40,00	53,33	35	11	14	63	67		37,21	29,86
298.1	53,33	40,00	66,67	26,67	33,33	51	12	9	54	46		49,37	21,77
319.1	78,33	86,67	73,33	33,33	86,67	40	16	11	69	65		38,18	27,87
320.1	86,67	86,67	100,00	20,00	80,00	61	20	12	79	75		36,97	17,74
326.1	76,67	93,33	86,67	13,33	40,00	41	13	8	61	63		34,79	27,42

Tabelle 46: Angaben zu sozialen Verhältnissen, Bildung, Arbeit, Genussmittel und Sport

Patienten- nummer	BMI (kg/m ²)	Personen mit im Haushalt	Anzahl Kinder	Schul- abschluss ¹	Erwerbs- tätigkeit ²	Arbeit (Stunden /Woche) ³	Raucher (ja=1; nein=0)	Tassen Kaffee pro Tag	Sport (h/Woche)
PO 001	22,64	1	2	3	2	55	0	0	4
PO 003	24,91	2	1	3	2	38	0	2	5
PO 010	27,04	2	1	4	2	40	0	5	2
PO 011	26,57	1	0	2	6	0	0	2	x
PO 013	21,22	3	2	5	2	29	0	3	2
PO 019	26,35	2	2	3	2	27,5	0	3	2
PO 020	24,69	1	1	2	2	50	0	2	3
PO 021	30,27	1	0	3	2	40	0	0	0
PO 022	40,56	2	2	3	2	39	0	0	3
PO 023	28,88	2	1	2	2	40	0	2	0
PO 024	23,74	2	3	3	5	30	0	6	0
PO 025	23,42	0	2	3	2	40	0	5	1
PO 026	22,95	2	1	3	2	38	1	2	1
PO 029	25,76	1	2	2	6	0	0	3	0
PO 030	17,92	3	2	5	3	0	0	2	0
PO 032	24,93	1	2	4	2	50	0	0	0
PO 037	34,33	1	1	3	2	45	0	5	0
PO 002	22,10	2	0	5	2	50	0	2	8
PO 004	20,76	2	0	5	2	25	0	2	7
PO 005	29,71	2	3	3	1	x	1	6	2
PO 008	23,37	1	0	3	2	50	1	5	0
PO 009	27,12	1	2	5	3	0	0	5	0
PO 012	20,28	1	4	3	2	45	1	4	0
PO 014	22,46	4	3	4	2	40	0	5	2
PO 015	18,75	0	0	4	2	40	1	5	0
PO 016	25,71	0	2	3	2	40	0	0	2
PO 017	24,42	1	0	5	2	42	0	2	0
PO 018	23,37	1	1	5	2	45	1	2	2
PO 027	34,22	3	3	2	5	x	0	1	0
PO 028	29,23	2	1	5	2	40	1	5	0
PO 031	26,03	1	2	3	2	25	0	3	0
PO 034	35,86	1	1	2	6	0	0	3	1
PO 035	26,57	3	2	3	2	25	1	0	0
PO 036	27,47	1	0	5	2	50	1	3	0
117.1	24,56	3	2	2	3	0			
180.1	22,66	3	2	3	4	0			
197.1	20,76	3	2	3	2	20			
198.1	24,38	0	0	4	1	40			
203.1	22,79	3	2	3	4	0			
209.1	35,86	3	2	3	2	20			
258.1	21,64	1	0	5	2	20			
264.1	30,72	1	0	5	5	0			

Anlagen

266.1	27,68	2	1	3	2	20
270.1	27,41	3	2	2	2	40
296.1	22,85	7	6	3	2	40
302.1	22,65	2	2	2	2	40
310.1	27,68	1	0	2	4	0
315.1	26,88	2	2	3	2	40
325.1	21,92	0	0	5	4	0
331.1	26,73	3	3	3	2	40
114.1	23,94	2	1	2	2	20
122.1	28,51	2	1	2	4	0
127.1	31,44	3	2	5	2	40
131.1	29,72	2	1	3	5	0
154.1	24,08	3	2	3	2	10
160.1	30,45	4	3	3	4	0
161.1	37,62	1	0	5	2	40
171.1	18,75	1	0	2	4	0
175.1	28,89	4	3	2	3	0
190.1	31,67	3	2	4	5	0
193.1	33,55	2	1	3	2	40
289.1	28,69	3	2	3	2	10
298.1	20,76	3	3	5	2	40
319.1	24,01	2	2	2	4	0
320.1	39,95	2	1	2	5	0
326.1	21,37	2	2	3	4	0

¹Schulabschluss: 1=kein Abschluss, 2=Volks-/Hauptschule, 3=Mittlere Reife, 4=Abitur/Fachabitur, 5=Hochschul-/Fachhochschulabschluss

²Erwerbstätigkeit: 1= in Ausbildung, 2= erwerbstätig, 3= Hausmann/-frau, 4= arbeitslos, 5= erwerbsunfähig/Vorruhestand, 6= Altersruhestand

³Arbeitsstunden: Angaben der depressiven Patienten ersetzt mit halbtags= 20 Std./Wo, ganztags= 40 Std./Wo., nicht erwerbstätig= 0 Std./Wo.

Anlage 2: Screeningset

- Abschnitt A – Patient / Patientin -

Name:

Station:

Patientenetikett

Screening-Instrumente

Fragen zur Befindlichkeit

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie während ihrer ambulanten oder stationären Behandlung optimal unterstützen.

Auf diesem Hintergrund bitten wir Sie um die Beantwortung der nachfolgenden Fragen.

Ihre Angaben werden vertraulich behandelt.

Mit freundlichen Grüßen

Die Mitarbeiter der Psycho-Onkologie

Hornheider Screening-Instrument

1.	Wie fühlten Sie sich körperlich in den letzten drei Tagen?	eher gut 0	mittel 1	eher schlecht 2
2.	Wie fühlten Sie sich seelisch in den letzten drei Tagen?	eher gut 0	mittel 1	eher schlecht 2
3.	Gibt es etwas, was Sie unabhängig von der jetzigen Krankheit stark belastet?	ja 2	nein 0	
4.	Haben Sie jemanden, mit dem Sie über Ihre Sorgen und Ängste sprechen können?	ja 0	nein 2	
5.	Ist jemand in Ihrer Familie durch den Krankenhausaufenthalt besonders belastet?	ja 2	nein 0	
6.	Können Sie innerlich tagsüber zur Ruhe kommen?	ja 0	nein 2	
7.	Wie gut fühlen Sie sich über Krankheit und Behandlung informiert?	eher gut 0	mittel 1	eher schlecht 2

Fragebogen K-R10

Sie finden im folgenden eine Liste mit **Belastungssituationen**, wie sie in Ihrem Leben vorkommen könnten. Bitte entscheiden Sie für jede Situation, ob sie auf Sie zutrifft oder nicht. Wenn ja, kreuzen Sie an, wie stark Sie sich dadurch belastet fühlen (auf der fünfstufigen Skala von "kaum" bis "sehr stark"), wenn nein, machen Sie bitte ein Kreuz bei "trifft nicht zu".

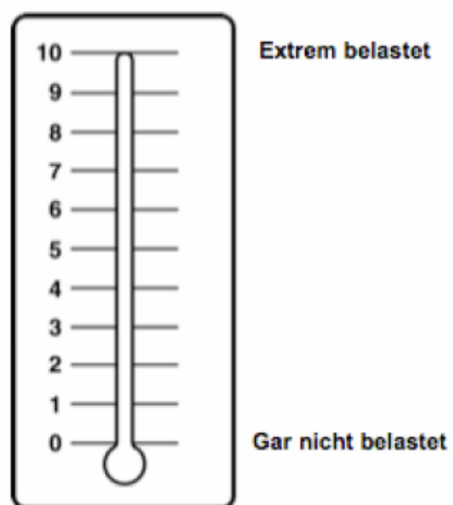
FBK-R10

	trifft nicht zu	trifft zu und belastet mich kaum sehr stark					
		0	1	2	3	4	5
1. Ich fühle mich schlapp und kraftlos _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich habe Schmerzen. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ich fühle mich körperlich unvollkommen. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ich habe zu wenige Möglichkeiten, mit einem Fachmann/-frau über seelische Belastungen zu sprechen. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ich habe Angst vor einer Ausweitung / Fortschreiten der Erkrankung. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Es ist für meinen Partner schwierig, sich in meine Situation einzufühlen. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ich habe Schlafstörungen. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ich kann meinen Hobbies (u.a. Sport) jetzt weniger nachgehen als vor der Erkrankung. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ich fühle mich nicht gut über meine Erkrankung/ Behandlung informiert. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ich bin angespannt bzw. nervös. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

© Herschbach 2006

Distress Thermometer

Bitte kreisen Sie am Thermometer rechts die Zahl ein (0-10) die am besten beschreibt, wie belastet Sie sich in der letzten Woche einschließlich heute gefühlt haben.



Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

- Abschnitt B – betreuender Arzt / betreuende Ärztin –

Anleitung: Dokumentation soll Befinden (stärkste Belastung) des Patienten während der letzten drei Tage erfassen (in Ausnahmefällen auch der momentane Zustand).

Beim Ausfüllen des Bogens sind folgende Punkte besonders zu beachten:

1. **Bitte machen Sie zu jedem Item eine Angabe.**
2. **Orientieren Sie sich bei der Einschätzung der einzelnen Items an den konkreten Äußerungen des Patienten.**
3. **Das zentrale Bewertungskriterium ist das subjektive Befinden des Patienten, nicht die Stärke eines Symptoms! (Also nicht: Wie stark ist die Erschöpfung? sondern Wie sehr leiden Sie unter der Erschöpfung)**
4. **Zeitfenster der Beurteilung sind ausschließlich die letzten drei Tage! Falls das subjektive Befinden innerhalb des Zeitfensters schwankte, soll die stärkste Belastung während der letzten drei Tage erfasst werden.**
5. **Die Einschätzung der subjektiven Belastung soll sich auf den Gesamteindruck stützen, den der Patient macht. Hier können Verhaltensbeobachtungen, Fremdschilderungen durch Angehörige und Mitpatienten, das nonverbale Verhalten, das Sozialverhalten des Patienten etc. eingehen.**

Psychoonkologische Basisdokumentation - Kurzform (PO-Bado-KF)

Untersucher:

Patient:

Datum:

das seelische Befinden

von Krebspatienten

PsychoOnkologische Basisdokumentation

Gefördert durch die Deutsche Krebshilfe
www.po-bado.med.tu-muenchen.de

Soziodemographische und medizinische Angaben

Alter:		
Geschlecht:	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> W	
Feste Partnerschaft:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nicht bekannt
Kinder:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nicht bekannt
Arbeitssituation:	<input type="checkbox"/> Berufstätig	<input type="checkbox"/> Krank geschrieben	<input type="checkbox"/> Rente
	<input type="checkbox"/> Hausarbeit	<input type="checkbox"/> Arbeitslos	<input type="checkbox"/> Sonstiges:
Tumor-Diagnose / Lokalisation	<input type="checkbox"/> Mamma	<input type="checkbox"/> Hämatologische Erkrankungen (Leukämie etc.)	
	<input type="checkbox"/> Gyn. Tumore	<input type="checkbox"/> Haut (Melanome, Basaliome etc.)	
	<input type="checkbox"/> Lunge/Bronchien	<input type="checkbox"/> Weichteiltumore (Sarkome)	
	<input type="checkbox"/> Prostata/Hoden	<input type="checkbox"/> Urologische Tumore (Harnwege, Niere, Blase etc.)	
	<input type="checkbox"/> Colon/Rektum	<input type="checkbox"/> Magen, Ösophagus, Pankreas	
	<input type="checkbox"/> HNO	<input type="checkbox"/> Sonstige	
Metastasen:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nicht bekannt
Datum der Erstdiagnose:	(Monat/Jahr) /		<input type="checkbox"/> Nicht bekannt
Aktueller Krankheitsstatus:	<input type="checkbox"/> Ersterkrankung	<input type="checkbox"/> Zweitumor	<input type="checkbox"/> Derzeit nicht zu beurteilen
	<input type="checkbox"/> Rezidiv	<input type="checkbox"/> Remission	
Behandlungen in den letzten zwei Monaten:	<input type="checkbox"/> OP	<input type="checkbox"/> Bestrahlung	<input type="checkbox"/> Sonstige:
	<input type="checkbox"/> Chemotherapie	<input type="checkbox"/> Hormontherapie	<input type="checkbox"/> Keine
Weitere relevante somatische Erkrankungen:	<input type="checkbox"/> Ja (bitte benennen):		
	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nicht bekannt	

Psychopharmaka / Opiate: (z.B. Tranquilizer, Morphin)	<input type="checkbox"/> Ja (bitte benennen): <input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> Nicht bekannt
Psychologische / psychiatrische Behandlung in der Vergangenheit:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nicht bekannt
Aktueller Funktionsstatus: (WHO-ECOG-Skala 0-4)	<input type="checkbox"/> 0 Normale Aktivität <input type="checkbox"/> 1 Symptome vorhanden, Patient ist aber fast uneingeschränkt gehfähig <input type="checkbox"/> 2 Zeitweise Bettruhe, aber weniger als 50% der normalen Tageszeit <input type="checkbox"/> 3 Patient muss mehr als 50% der normalen Tageszeit im Bett verbringen <input type="checkbox"/> 4 Patient ist ständig bettlägerig
Gesprächsinitiative / Zugangsweg:	<input type="checkbox"/> Routinedokumentation (Aufnahme- /Routinegespräch) <input type="checkbox"/> Vorausgewählter Patient (Zuweisung durch Behandler, Angehörige oder Patient selbst) <input type="checkbox"/> Wissenschaftliche Zwecke (Studie etc.)

Ihre Angaben sollen sich auf das **subjektive Erleben** des Patienten in den **letzten drei Tagen** beziehen.

Psychosoziale Belastungen					
Der Patient / die Patientin leidet unter ...	nicht	wenig	mittel- mäßig	ziemlich	sehr
... Erschöpfung / Mattigkeit.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
... Stimmungsschwankungen / Verunsicherung / Hilflosigkeit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Angst / Sorgen / Anspannung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Trauer / Niedergeschlagenheit / Depressivität.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... weiteren Problemen, z.B. im sozialen / familiären Bereich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Indikation		
	Ja	Nein
Bei dem Patienten besteht aktuell eine Indikation für professionelle psychosoziale Unterstützung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Abschnitt C – Anleitung zur Auswertung -

Auswertung Betreuungsbedarf nach HSI-Summenwert

Für die Ermittlung des Betreuungsbedarfs werden alle Ratings summiert.
Ist der Summenwert ≥ 4 , ist der Patient betreuungsbedürftig.

Summe:	0	1	2	3	4	5	6	7
		8	9	10	11	12	13	14

Bitte ankreuzen: Patient / Patientin
betreuungsbedürftig

☐ ja

☐ nein

Auswertung FBK-R10

Für die Ermittlung des Betreuungsbedarfs werden alle Ratings summiert.
Ist der Summenwert >15 , ist der Patient betreuungsbedürftig.

Summe:

Bitte ankreuzen: Patient / Patientin
betreuungsbedürftig

☐ ja

☐ nein

Auswertung Distress Thermometer

Für die Ermittlung des Betreuungsbedarfs ist keine Berechnung erforderlich.
Ein Wert auf der visuellen Analogskala von 5 oder höher soll als Signal
verstanden werden, dass der Patient auffällig belastet ist und Unterstützung
benötigt.

Wert:

Bitte ankreuzen: Patient / Patientin
betreuungsbedürftig

☐ ja

☐ nein

Auswertung Po-BADO-KF

Für die Ermittlung des Betreuungsbedarfs werden alle Ratings summiert.
Ist der Summenwert >8 , ist der Patient betreuungsbedürftig.

Summe:

Bei dem Patienten besteht aktuell eine Indikation für
professionelle psychosoziale Unterstützung

☐ ja

☐ nein

Anlage 3: Fragebögen zur psychosozialen Belastung

(Patientencode)
(Untersuchungscode)

JUSTUS LIEBIG UNIVERSITÄT GIESSEN
UNIVERSITÄTSMEDIZIN CHARITÉ
JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ
PHILIPPS UNIVERSITÄT MARBURG

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

Physische und psychische Belastungen und eine veränderte Reaktivität des Immunsystems spielen möglicherweise bei der Entstehung von Tumoren eine wichtige Rolle. Stress ist für die Immunantwort ein wichtiger Faktor und kann zu einer Veränderung von Entzündungsreaktionen z.B. in der Haut führen. In unserem Forschungsprojekt „Melanom und Stress“ untersuchen wir daher, ob und wie Stress den Zustand Ihrer Haut verschlechtern kann. D.h. wir untersuchen ob das Erleben von körperlichem und seelischem Stress, wie wir sie mit Hilfe dieses Fragebogens feststellen können, die Ausschüttung von Stressbotenstoffen und die Immunantwort verändert. Mit unserer Studie wollen wir außerdem ermitteln, ob Therapien, die Stress abbauen, den Zustand Ihrer Haut verbessern können.

Wie Stress und Tumore zusammenhängen wird in der Wissenschaft, aber vor allem in den Medien immer wieder diskutiert. Viele der zugrunde liegende Mechanismen sind jedoch bis heute weitgehend unklar. Deshalb möchten wir nun in dieser Untersuchung einige der Faktoren ermitteln, die maßgeblich an Stressbedingten Veränderungen bei Tumorerkrankungen beteiligt sind. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sollen ein verbessertes Verständnis der Mechanismen und die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für Tumorerkrankungen ermöglichen und werden Ihnen nach Abschluss der Untersuchung selbstverständlich zur Verfügung gestellt.

Auf den folgenden Seiten finden Sie eine Reihe von Äußerungen über verschiedene Gesichtspunkte, die auf Personen mit und ohne Stress oder Hauterkrankungen zutreffen können. Nicht alle Fragen werden Sie persönlich betreffen. Wir bitten Sie dennoch **alle Fragen zu beantworten**.

Wir interessieren uns für das Ausmaß, in dem diese Äußerungen auf Sie persönlich zutreffen. Der Fragebogen befasst sich mit Ihrer eigenen, persönlichen Meinung. Es gibt keine „falschen“ oder „richtigen“ Antworten!

Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage eine Zahl an und lassen Sie keine Frage aus.

Bitte lesen Sie die Aussagen sorgfältig, aber verbringen Sie nicht soviel Zeit bei den einzelnen Punkten.

Ihre erste Antwort ist die beste !

Manche Aussagen treffen für Sie nur manchmal oder selten zu.

Bitte lassen Sie trotzdem keine Äußerung aus !

Wählen Sie den Grad der Abstufung, der für Sie am ehesten zutrifft.

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit !

Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Feststellungen. Bitte lesen Sie jede durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie häufig die Feststellung auf Ihr Leben **in den letzten 4 Wochen** zutrifft. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung das Feld unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange. Bitte lassen Sie keine Frage aus. Wenn etwas nicht zutrifft, kreuzen Sie bitte das linke Kästchen an.

	fast nie 1	manch- mal 2	häufig 3	meistens 4
1) Sie fühlen sich ausgeruht.				
2) Sie haben das Gefühl, dass zu viele Forderungen an Sie gestellt werden.				
3) Sie sind gereizt oder grantig.				
4) Sie haben zuviel zu tun.				
5) Sie fühlen sich einsam oder isoliert.				
6) Sie befinden sich in Konfliktsituationen.				
7) Sie haben das Gefühl, Dinge zu tun, die Sie wirklich mögen.				
8) Sie fühlen sich müde.				
9) Sie fürchten, Ihre Ziele nicht erreichen zu können.				
10) Sie fühlen sich ruhig.				
11) Sie müssen zu viele Entscheidungen treffen.				
12) Sie fühlen sich frustriert.				
13) Sie sind voller Energie.				
14) Sie fühlen sich angespannt.				
15) Ihre Probleme scheinen sich aufzutürmen.				
16) Sie fühlen sich gehetzt.				
17) Sie fühlen sich sicher und geschützt.				
18) Sie haben viele Sorgen.				
19) Sie fühlen sich von anderen unter Druck gesetzt.				
20) Sie fühlen sich entmutigt.				
21) Sie haben Spaß.				
22) Sie haben Angst vor der Zukunft.				
23) Sie haben das Gefühl, Dinge zu tun, weil Sie sie tun müssen und nicht weil Sie sie tun wollen.				
24) Sie fühlen sich kritisiert oder bewertet				
25) Sie sind leichten Herzens.				
26) Sie fühlen sich mental erschöpft.				
27) Sie haben Probleme, sich zu entspannen.				
28) Sie fühlen sich mit Verantwortung überladen.				
29) Sie haben genug Zeit für sich.				
30) Sie fühlen sich unter Termindruck.				

Viele Menschen haben **irgendwann einmal in ihrem Leben** ein sehr belastendes oder traumatisches Erlebnis oder werden Zeuge eines solchen Ereignisses. Bitte geben Sie für jedes der folgenden Ereignisse an, ob Sie es erlebt haben, entweder persönlich oder als Zeuge. Bitte kreuzen Sie „ja“ an, wenn dies der Fall war, und „nein“, wenn dies nicht der Fall war.

	ja	nein
1) Schwerer Unfall, Feuer oder Explosion		
2) Naturkatastrophe		
3) Gewalttätiger Angriff durch jemanden aus dem Familien- oder Bekanntenkreis		
4) Gewalttätiger Angriff durch fremde Person		
5) Sexueller Angriff durch jemanden aus dem Familien- oder Bekanntenkreis		
6) Sexueller Angriff durch fremde Person		
7) Kampfeinsatz im Krieg oder Aufenthalt im Kriegsgebiet		
8) Sexueller Kontakt im Alter von unter 18 Jahren mit einer Person, die mindestens 5 Jahre älter war		
9) Gefangenschaft		
10) Folter		
11) Lebensbedrohliche Krankheit		
12) Anderes traumatisches Ereignis		

(falls „ja“ bei Frage 12 Bitte benennen Sie dieses Ereignis:)

Wenn Sie mehrmals „ja“ angekreuzt haben, geben Sie bitte hier die Nummer desjenigen Erlebnisses an, das Sie am meisten belastet: Nr. _____

Anlagen

Im Folgenden sind Aussagen aufgeführt, die Menschen nach belastenden Lebensereignissen formuliert haben. Bitte beantworten Sie diese Fragen **in Bezug auf Ihr oben genanntes belastendes Erlebnis**:

.....

Kreuzen Sie bei jeder Aussage an, wie häufig sie **innerhalb der vergangenen 7 Tage** zutraf. Wenn ein solcher Vorfall während dieser Zeit nicht aufgetreten ist, kreuzen Sie bitte die Spalte „überhaupt nicht“ an.

	überhaupt nicht 1	selten 2	manch- mal 3	oft 4
1) Ich dachte daran, ohne dass ich es wollte.				
2) Ich konnte mich nicht auf andere Dinge konzentrieren.				
3) Ich versuchte, mich nicht aufzuregen, wenn ich daran dachte.				
4) Ich versuchte, es aus meinem Gedächtnis zu streichen.				
5) Ich konnte weder einschlafen noch durchschlafen, weil sich mir Bilder oder Gedanken daran aufdrängten.				
6) Immer wieder kamen heftige Gefühle in Bezug auf das Ereignis auf.				
7) Ich träumte davon.				
8) Ich blieb allem fern, was mich daran erinnert.				
9) Ich hatte das Gefühl, als ob ich alles nur geträumt hätte.				
10) Ich versuchte, nicht darüber zu reden.				
11) Ich hatte das Ereignis immer wieder vor Augen.				
12) Alle möglichen anderen Dinge erinnerten mich immer wieder daran.				
13) Ich war mir bewusst, dass sich immer noch viele Gefühle damit verbinden, aber ich setzte mich nicht mit ihnen auseinander.				
14) Ich versuchte, nicht daran zu denken.				
15) Mit jeder Erinnerung kamen wieder die alten Gefühle hoch.				
16) Meine Gefühle in Bezug auf das Ereignis waren wie abgestumpft.				

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutraf. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich fühle mich angespannt oder überreizt

- ☐ meistens
- ☐ oft
- ☐ von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- ☐ überhaupt nicht

Ich kann mich heute noch so freuen wie früher

- ☐ ganz genau so
- ☐ nicht ganz so sehr
- ☐ nur noch ein wenig
- ☐ kaum oder gar nicht

Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte

- ☐ ja, sehr stark
- ☐ ja, aber nicht allzu stark
- ☐ etwas, aber es macht mir keine Sorgen sollte
- ☐ überhaupt nicht

Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen

- ☐ ja, so viel wie immer
- ☐ nicht mehr ganz so viel
- ☐ inzwischen viel weniger
- ☐ überhaupt nicht

Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf

- ☐ einen Großteil der Zeit
- ☐ verhältnismäßig oft
- ☐ von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- ☐ nur gelegentlich / nie

Ich fühle mich glücklich

- ☐ überhaupt nicht
- ☐ selten
- ☐ manchmal
- ☐ meistens

Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen

- ☐ ja, natürlich
- ☐ gewöhnlich schon
- ☐ nicht oft
- ☐ überhaupt nicht

Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst

- ☐ fast immer
- ☐ sehr oft
- ☐ manchmal
- ☐ überhaupt nicht

Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend

- ☐ überhaupt nicht
- ☐ gelegentlich
- ☐ ziemlich oft
- ☐ sehr oft

Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren

- ☐ ja, stimmt genau
- ☐ ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich
- ☐ möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ☐ ich kümmere mich so viel darum wie immer

Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein

- ☐ ja, tatsächlich sehr
- ☐ ziemlich
- ☐ nicht sehr
- ☐ überhaupt nicht

Ich blicke mit Freude in die Zukunft

- ☐ ja, sehr
- ☐ eher weniger als früher
- ☐ viel weniger als früher
- ☐ kaum bis gar nicht

Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

- ☐ ja, tatsächlich sehr oft
- ☐ ziemlich oft
- ☐ nicht sehr oft
- ☐ überhaupt nicht

Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen

- ☐ oft
- ☐ manchmal
- ☐ eher selten
- ☐ sehr selten

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **jetzt**, d.h. **in diesem Moment** fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren **augenblicklichen** Gefühlszustand am besten beschreibt.

	über- haupt nicht 1	ein wenig 2	ziem- lich 3	sehr 4
1) Ich bin ruhig.				
2) Ich fühle mich geborgen.				
3) Ich fühle mich angespannt.				
4) Ich bin bekümmert.				
5) Ich bin gelöst.				
6) Ich bin aufgeregt.				
7) Ich bin besorgt, dass etwas schiefgehen könnte.				
8) Ich fühle mich ausgeruht.				
9) Ich bin beunruhigt.				
10) Ich fühle mich wohl.				
11) Ich fühle mich selbstsicher.				
12) Ich bin nervös.				
13) Ich bin zappelig.				
14) Ich bin verkrampft.				
15) Ich bin entspannt.				
16) Ich bin zufrieden.				
17) Ich bin besorgt.				
18) Ich bin überreizt.				
19) Ich bin froh.				
20) Ich bin vergnügt.				
Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben.				

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **im Allgemeinen** fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich **im Allgemeinen** fühlen.

	über- haupt nicht 1	ein wenig 2	ziem- lich 3	sehr 4
21) Ich bin vergnügt.				
22) Ich werde schnell müde.				
23) Mir ist zum Weinen zumute.				
24) Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten.				
25) Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann.				
26) Ich fühle mich ausgeruht.				
27) Ich bin ruhig und gelassen.				
28) Ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen.				
29) Ich mache mir zu viel Gedanken über unwichtige Dinge.				
30) Ich bin glücklich.				
31) Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen.				
32) Mir fehlt es an Selbstvertrauen.				
33) Ich fühle mich geborgen.				
34) Ich mache mir Sorgen über mögliches Missgeschick.				
35) Ich fühle mich niedergeschlagen.				
36) Ich bin zufrieden.				
37) Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich.				
38) Enttäuschungen nehme ich so schwer, dass ich sie nicht vergessen kann.				
39) Ich bin ausgeglichen.				
40) Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke.				
Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben.				

Wir sind an einigen weiteren Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen in Bezug auf die **vergangene Woche** selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

	über- haupt nicht 1	wenig 2	mäßig 3	sehr 4
1) Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)				
2) Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?				
3) Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?				
4) Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?				
5) Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?				
6) Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?				
7) Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?				
8) Waren Sie kurzatmig?				
9) Hatten Sie Schmerzen?				
10) Mussten Sie sich ausruhen?				

Während der letzten Woche		über- haupt nicht 1	wenig 2	mäßig 3	sehr 4
11) Hatten Sie Schlafstörungen?					
12) Fühlten Sie sich schwach?					
13) Hatten Sie Appetitmangel?					
14) War Ihnen übel?					
15) Haben Sie erbrochen?					
16) Hatten Sie Verstopfung?					
17) Hatten Sie Durchfall?					
18) Waren Sie müde?					
19) Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?					
20) Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?					
21) Fühlten Sie sich angespannt?					
22) Haben Sie sich Sorgen gemacht?					
23) Waren Sie reizbar?					
24) Fühlten Sie sich niedergeschlagen?					
25) Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?					
26) Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?					
27) Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?					
28) Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?					

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft

		sehr schlecht						ausge- zeichnet	
		1	2	3	4	5	6	7	
29)	Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?								
30)	Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?								

In diesen Fragen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Bitte beantworten Sie jede der Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten das Feld ankreuzen, das in Bezug auf die **vergangene Woche** am besten auf Sie zutrifft.

	ausgezeichnet 1	sehr gut 2	gut 3	weniger gut 4	schlecht 5
1) Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?					

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?	ja, stark eingeschränkt 1	ja, etwas eingeschränkt 2	nein, überhaupt nicht eingeschränkt 3
2) mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen			
3) mehrere Treppenabsätze steigen			

Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer **körperlichen** Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	ja 1	nein 2
4) Ich habe weniger geschafft als ich wollte.		
5) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.		

Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund **seelischer Probleme** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

	ja 1	nein 2
6) Ich habe weniger geschafft als ich wollte.		
7) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.		

	überhaupt nicht 1	ein bisschen 2	mäßig 3	ziemlich 4	sehr 5
8) Inwieweit haben Schmerzen Sie in der vergangenen Woche bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?					

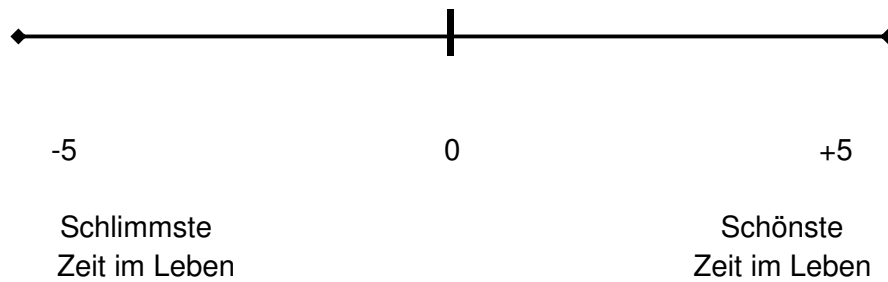
In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in der vergangenen Woche gegangen ist.

Wie oft waren Sie in der vergangenen Woche..	immer 1	meistens 2	ziemlich oft 3	manch- mal 4	selten 5	nie 6
9) ... ruhig und gelassen?						
10) ... voller Energie?						
11) ... entmutigt und traurig?						

	immer 1	meistens 2	manch- mal 3	selten 4	nie 5
12) Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in der vergangenen Woche Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?					

Bei der folgenden Frage sollen Sie bitte einschätzen, wie sehr Ihre augenblickliche Lebensqualität Ihrer Lebensqualität während der schönsten bzw. schlimmsten Zeit in Ihrem Leben ähnelt.

Wenn Ihre augenblickliche Lebensqualität stärker der schönsten Zeit im Leben ähnelt, machen Sie weiter rechts auf der Linie ein Kreuz. Wenn Ihre augenblickliche Lebensqualität stärker der schlimmsten Zeit in Ihrem Leben ähnelt, machen Sie weiter links auf der Linie ein Kreuz.



Zum Abschluss haben wir noch einige allgemeine Fragen

Alter: Jahre	Lebensumstände:	
Geschlecht:	<input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich	Leben andere Personen in ihrem Haushalt?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Gewicht: kg	Wenn <i>ja</i> , wer lebt in Ihrem Haushalt (Verwandtschaftsrad und Alter) ?:
Größe: cm	Wieviele Kinder haben Sie (Alter) ?:

Höchster Schulabschluß:	<input type="radio"/> ohne <input type="radio"/> Volksschule/Hauptschule <input type="radio"/> Mittlere Reife <input type="radio"/> Abitur/Fachabitur <input type="radio"/> Hochschulabschluß/ Fachhochschulabschluß	Erwerbstätigkeit:	<input type="radio"/> in Ausbildung <input type="radio"/> erwerbstätig <input type="radio"/> Hausmann/Hausfrau <input type="radio"/> arbeitslos <input type="radio"/> erwerbsunfähig/ Vorruhestand <input type="radio"/> Altersruhestand
-------------------------	---	-------------------	--

Wie viele Stunden arbeiten / studieren Sie pro Woche?
Arbeiten Sie selbständig/eigenverantwortlich?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Füllt Ihre Arbeit Sie aus?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Herrscht ein angenehmes Arbeitsklima?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Würden Sie sich mehr Arbeit wünschen?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Würden Sie sich Arbeitsentlastung wünschen?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

Neigen Sie zu übermäßigem Essen?	
	welche Nahrungsmittel ?
<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja:	zu welcher Tageszeit ?
	wie oft in der Woche ?

Welche Nahrungsmittel bevorzugen Sie?	
Essen Sie eher Fett und Kohlehydratreich oder ausgewogen ?
Wieviele Portionen Gemüse und Obst essen Sie pro Tag ?
Wie häufig in der Woche essen Sie Kohl (z.B. Rotkohl, Brokoli, Blumenkohl) ?
Wie häufig in der Woche essen Sie rotes Fleisch (Rind, Schwein, Lamm) ?
Wie häufig in der Woche essen Sie fetten Seefisch und andere Lebensmittel die Omega-3-Fettsäuren enthalten ?
Essen Sie eher Vollkornprodukte oder eher Weismehlprodukte ?

Rauchen Sie?	
<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja:Zigaretten/Tag

Nehmen Sie andere Genussmittel regelmäßig zu sich?	
<input type="radio"/> nein	
<input type="radio"/> ja:	tgl..... T. Kaffee, Gl. Cola, T. schwarzen oder grünen Tee tgl..... Fl. Bier, Gl. Wein o.ä., cl hochprozentigen Alkohol o.ä. tgl..... Joints, weitere Stimulanzien:, sonstiges:

Anlagen

Leiden Sie unter Schlafschwierigkeiten ?

- | | | | | |
|--------|-------|---|--------|------|
| O nein | O ja: | ich schlafe schlecht ein | O nein | O ja |
| | | Ich wache oft auf | O nein | O ja |
| | | Wenn ich aufwache, kann ich schlecht wieder einschlafen | O nein | O ja |
| | | Ich komme morgens nicht aus dem Bett | O nein | O ja |

Haben Sie in den letzten drei Tagen unter einem der nebenstehende Symptome gelitten ?

- | | | | | |
|--------|-------|---|--------|------|
| O nein | O ja: | Schwitzen | O nein | O ja |
| | | Kopfschmerz | O nein | O ja |
| | | Hautjucken | O nein | O ja |
| | | Magen/Darmschmerzen und Verdauungsstörung | O nein | O ja |
| | | Herzklopfen/Herzrasen | O nein | O ja |
| | | Ohrensausen | O nein | O ja |

Leiden Sie an einer weiteren chronischen Erkrankung, mit der Sie **in ärztlicher Behandlung** sind?

O ja O nein

Wenn ja,

- ☐ Bluthochdruck
- ☐ Diabetes mellitus oder gestörte Glukosetoleranz
- ☐ Adipositas (Body Mass Index [BMI] über 30, Taillenumfang über 90 cm bei Männern, 85 cm bei Frauen)
- ☐ Hypercholesterinämie (erhöhtes Cholesterin im Blut)
- ☐ Dyslipidämie (erhöhte Triglyceride im Blut)
- ☐ Mikroalbuminurie (Eiweiß im Urin)
- ☐ Allergische Erkrankungen, wenn ja, welche:

- ☐ Andere chronische Hauterkrankung, wenn ja, welche:

- ☐ psychische Krankheit, wenn ja, welche:

- ☐ Andere:

Haben andere Familienmitglieder ähnliche Erkrankungen wie Sie ?

O ja O nein

Wenn ja, welche:

- ☐ _____

Fühlen Sie sich von dieser weiteren Erkrankung wesentlich eingeschränkt?

O ja O nein

Nehmen Sie wegen dieser weiteren Erkrankung regelmäßig verschreibungspflichtige Medikamente?

O ja O nein

Wenn ja, welche:

- ☐ _____
- ☐ _____
- ☐ _____
- ☐ _____
- ☐ _____
- ☐ _____
- ☐ _____
- ☐ _____

Treiben Sie regelmäßig Sport ?

O nein

O ja:.....bitte angeben welchen und wie oft/h pro Woche)

Anlagen

Sind Sie besonderen körperlichen Belastungen ausgesetzt (z.B. Pflege von Angehörigen, kleine Kinder im Haushalt, Schichtdienst u.ä.) ?

☐ nein

☐ ja:.....(bitte Art der Belastung angeben)

Wie schätzen Sie die Summe ihrer Belastungen ein: leiden Sie an Stress?

☐ nein

☐ ja:.....(bitte angeben, ob chronisch oder akut)

Was tun Sie in Ihrer Freizeit / um sich zu entspannen?

☐ nichts

☐ Hobbies:.....(bitte angeben welche, wie viele h/w)

☐ Lesen:.....(bitte was [z.B. Zeitschrift], wie viele h/w)

☐ Fernsehen:.....(bitte was [z.B. Sendungen], wie viele h/w)

☐ Computer:.....(bitte was [z.B. Spiele], wie viele h/w)

☐ Familie:.....(bitte gemeinsame Tätigkeiten angeben, wie viele h/w)

☐ Freunde:.....(bitte gemeinsame Tätigkeiten angeben, wie viele h/w)

☐ Haustiere:.....(bitte welche, wie viele h/w)

☐ Garten:.....(bitte welche Tätigkeit, wie viele h/w)

☐ Sonstige:.....(wie viele h/w)

Haben Sie Erfahrungen mit folgenden Entspannungsmethoden:
autogenes Training
Yoga
Feldenkrais-Methode
Meditation
progressive Muskelrelaxation
andere Methode

schon oft
angewendet

schon mal
probiert

unbekannt

Welche Einstellung haben Sie gegenüber Entspannungsmethoden im allgemeinen?
Was glauben Sie, wie Ihnen Entspannungsmethoden helfen würden?

sehr gut

eher gut

neutral

eher
schlecht

sehr
schlecht

Ihre Anmerkungen:

Wir danken Ihnen herzlich für Ihre Mitarbeit.

Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Marburg

Unterschrift

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Eva Peters danken für die Überlassung des Themas und die Unterstützung im gesamten Verlauf der Arbeit, vielen Dank für das Vertrauen und die kontinuierliche Begleitung.

Kerstin Strehl-Schwartz danke ich für die Rekrutierung und Betreuung der Patienten während der Vorstellung zur Blutentnahme sowie für die stets konstruktive Zusammenarbeit.

Dem gesamten Team des PNI-Labors danke ich für die Hilfe bei der Durchführung der Messreihen, ein herzlicher Dank geht besonders an Sandra Laux für ihr Engagement, die Beratung und Hilfestellung.

Der Klinik für Dermatologie in Marburg sowie dem dermatologischen Labor danke ich für die Unterstützung und die Überlassung des Laborplatzes.

Vielen Dank meinen Eltern, die mich in meinen Plänen stets begleitet und unterstützt haben und mich immer bestärkt haben, meinen Weg zu gehen.

Mein besonderer Dank geht an Manuel Haim, der in dieser Zeit mit viel Geduld und aufmunternden Worten immer an meiner Seite war. Vielen Dank auch für das kritische Korrekturlesen der Arbeit.